

Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko¹, Halina Bartosik-Psujek²

Received: 31.03.2014

Accepted: 10.04.2014

Published: 30.04.2014

Ciąża i poród u chorych na stwardnienie rozsiane

Pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis

¹ Oddział Neurologii I Wojskowego Szpitala Klinicznego w Lublinie. Kierownik: dr Piotr Ostański

² Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Adres do korespondencji: Lek. med. Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko, Oddział Neurologii I Wojskowego Szpitala Klinicznego, Al. Raclawickie 23, 20-904 Lublin, tel.: 81 718 32 32, 608 657 747, faks: 81 718 32 77, e-mail: gczernichowska@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest główną przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych i jak większość chorób autoimmunologicznych częściej dotyczy kobiet. Wpływ ciąży na przebieg SM wzbudza zainteresowanie od wielu lat, a w ostatnim okresie stanowi temat badań wielośrodkowych. Ciąża to zwykle okres bardzo dobrego samopoczucia chorych, najczęściej bez rzutów. Wynika to ze zmiany reaktywności immunologicznej na korzyść reakcji przeciwzapalnych związanych z limfocytami Th2 i cytokinami antyzapalnymi (interleukina 4, 5, 6, 10, TGF- β). Po porodzie zmienia się reaktywność immunologiczna i aktywność choroby wzrasta. Większość badań nie wykazała ogólnego negatywnego wpływu ciąży na niesprawność długoterminową związaną z SM; stwardnienie rozsiane nie ma negatywnego wpływu na przebieg ciąży, porodu i stan dziecka, dlatego chore kobiety mogą planować potomstwo. Choroba nie zwiększa ryzyka powikłań w ciąży i podczas porodu ani wad wrodzonych u dziecka w porównaniu z populacją ogólną. Jednakże każda terapia immunomodulująca jest przeciwwskazana w ciąży. Jeśli pacjentka decyduje się na dziecko, powinna przerwać leczenie; zaleca się również przerwę od leków przed zajściem w ciążę. W pracy podsumowano dostępne informacje na temat klinicznych problemów dotyczących ciąży i porodu u chorych na SM oraz oceniono zagrożenia dla dziecka związane z podawaniem leków.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, ciąża, poród, cytokiny przeciwzapalne, rezonans magnetyczny

Summary

Multiple sclerosis (MS) is the main cause of disability in young adults and, as most autoimmune diseases, more commonly affects women. The relationship between pregnancy and MS has been an issue of significance for many years and has recently become the subject of multicentre studies. Usually, pregnancy is a period of relative wellness for patients and most commonly is a period without relapse. This boost of health involves the change of immune reactivity to anti-inflammation associated with Th2 lymphocytes and anti-inflammatory cytokines (interleukin 4, 5, 6, 10, TGF- β). After giving birth, a woman's immune system returns to its original level of activity and disease susceptibility increases. Most studies have shown no overall negative impact of pregnancy on long-term disability associated with MS, and MS does not have negative impacts on pregnancy, childbirth or the child's condition. Women with MS can plan to have children. The disease does not increase the risk of pregnancy/childbirth complications or birth defects compared to the general population. Each immunomodulatory

therapy is contraindicated in pregnancy. If a patient wishes to become pregnant, discontinuation of the therapy much before planned pregnancy is recommended. The work summarizes available information on clinical problems associated with pregnancy and childbirth in patients with MS and analyses risks to the child associated with the administration of drugs.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, childbirth, cytokines anti-inflammatory, magnetic resonance imaging

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest główną przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych i jak większość chorób autoimmunologicznych częściej dotyczy kobiet⁽¹⁻³⁾.

Wpływ ciąży na stwardnienie rozsiane od wielu lat jest przedmiotem licznych dyskusji. Początkowo odradzano chorym planowanie potomstwa, jednak po licznych badaniach prospektywnych zmieniono ten pogląd. Od 2000 roku uważa się, że ciąża i poród nie mają negatywnego wpływu na SM.

Początek SM u ciężarnych jest nietypowy^(4,5), dlatego diagnoza u pacjentek z pierwszym rzutem podczas 9 miesięcy ciąży może być szczególnie trudna. Pozagątkowe zapalenie nerwu wzrokowego opisywano jako pierwszy kliniczny objaw rozpoczynającego się SM w okresie laktacji^(6,7). Rozpoznanie SM ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz badania rezonansem magnetycznym (MRI). Rezonans jest nieocenionym narzędziem w rozpoznawaniu i monitorowaniu choroby, jednak jego wykorzystanie w czasie ciąży może budzić wiele wątpliwości w związku z oddziaływaniem na płód. Ze względu na ewentualne działania niepożądane MRI nie powinien być wykonywany w I trymestrze ciąży, a w późniejszym okresie można go stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach (American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995).

WPŁYW CIĄŻY NA STWARDNIENIE ROZSIANE

W kilku retrospektywnych badaniach oceniano wpływ ciąży na przebieg SM^(4,8-13). Ciąża to zwykle okres bardzo dobrego samopoczucia chorych, najczęściej bez rzutów. Wynika to ze zmiany reaktywności immunologicznej na korzyść reakcji przeciwzapalnych związanych z limfocytami Th2 i cytokinami antyzapalnymi (interleukina 4, 5, 6, 10, TGF-β). Po porodzie zmienia się reaktywność immunologiczna i aktywność choroby wzrasta. Badania Confavreux i wsp.⁽¹⁴⁾, oceniające współczynnik rzutów u 227 kobiet w okresie przed ciążą, w czasie ciąży i po porodzie, potwierdziły, że w porównaniu z okresem sprzed ciąży częstość rzutów choroby u ciężarnych spada, zazwyczaj podczas III trymestru. Rzuty SM w czasie ciąży, o ile wystąpią, są łagodniejsze i nie pozostawiają żadnych ubytków neurologicznych lub tylko

minimalne. W okresie poporodowym, w ciągu trzech pierwszych miesięcy po porodzie, może wystąpić pogorszenie i częstość rzutów choroby wzrasta, obniżając się potem do takiego poziomu jak przed ciążą. Metaanaliza 13 badań obejmująca 1221 pacjentek potwierdziła wyraźnie mniejszą liczbę rzutów w czasie ciąży: $0,435 \pm 0,02$ przed ciążą do $0,182 \pm 0,011$ w czasie ciąży⁽¹⁾. Większe ryzyko rzutów w okresie poporodowym występuje u kobiet z ostrym przebiegiem choroby, tj. częstymi rzutami SM w ciągu roku poprzedzającego ciążę (ryzyko rzutu po porodzie wzrasta 1,7 razy na każdy rzut w roku przed ciążą) i w czasie ciąży (ryzyko po porodzie wzrasta 1,8 razy na każdy rzut w ciąży)^(1,15,16). Czynnikiem ryzyka stanowi również większa niesprawność podczas ciąży. Znieczulenie zewnątrzoponowe w trakcie porodu nie wpływa na częstość rzutów i postęp choroby – jest bezpieczne i nie niesie ze sobą dodatkowego ryzyka u kobiety z SM^(15,16). W związku z tym, że w czasie ciąży aktywność choroby maleje, a po porodzie wzrasta, ciąża, poród i okres poporodowy nie zmieniają ostatecznie przebiegu choroby i nie wpływają na niesprawność pacjentek. Bilans ciąży i okresu poporodowego jest neutralny.

Większość badań prospektywnie oceniających, czy karmienie piersią wpływa na aktywność SM, wykazała brak zależności^(14,16,17), ale w pojedynczych pracach przedstawia się pogląd, że karmienie piersią zmniejsza ryzyko zaostrzeń w okresie poporodowym^(18,19). Dlatego kwestię, czy karmić piersią, czy też wcześniej zacząć terapię hamującą progresję choroby, należy rozważać indywidualnie, w zależności od obrazu klinicznego SM. Większa część badań nie wykazała ogólnego negatywnego wpływu ciąży na niesprawność długoterminową związaną ze SM⁽²⁰⁾. Weinshenker i wsp. analizowali wpływ ciąży na długoterminową niepełnosprawność wynikającą z choroby. Badacze ci nie wykazali związku pomiędzy niepełnosprawnością a liczbą ciąż, terminami porodów i początkiem SM lub wystąpieniem bądź nasileniem SM w stosunku do ciąży^(12,21,22).

WPŁYW SM NA PRZEBIEG CIĄŻY I PORODU

SM nie ma negatywnego wpływu na przebieg ciąży, porodu i stan dziecka, dlatego pacjentki mogą planować posiadanie potomstwa. Choroba nie zwiększa ryzyka powikłań w ciąży i podczas porodu ani wad wrodzonych u dziecka w porównaniu z populacją ogólną.

Tylko pojedyncze badania wykazały, że SM może być przyczyną nieco mniejszej masy urodzeniowej noworodków (średnio o 101–123 g, tj. 3–4% w stosunku do grupy kontrolnej)^(1,9,15,23).

PRZEBIEG SM PO PORODZIE

Millar i wsp. opisali 70 pacjentek w trakcie 9 miesięcy ciąży oraz 3 miesięcy połogu. W sumie u wszystkich kobiet wystąpiło 39 rzutów choroby w okresie połogu i tylko 6 podczas ciąży⁽²⁰⁾. Ogólny wskaźnik nawrotu SM w czasie ciąży i połogu (w ciągu 12 miesięcy obserwacji) był ponad dwukrotnie wyższy niż liczba rzutów SM u kobiet niebędących w ciąży. Autorzy stwierdzili, że wzrost rzutów choroby występujących w połogu był równoważony przez mniejszą liczbę nawrotów w kolejnych miesiącach po połogu.

Ghezzi i Caputo⁽²³⁾ wykazali, że istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia w okresie połogu, ale ze względu na mniejszą częstość nawrotów w ciąży i w kolejnych miesiącach po połogu całkowity wskaźnik występowania nawrotów choroby i niepełnosprawności nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej.

Korn-Lubetzki i wsp.⁽⁹⁾ badali wpływ ciąży na SM u 338 kobiet poprzez określenie liczby rzutów w każdym trymestrze ciąży oraz po porodzie i oceniali wskaźnik nawrotów SM. U 199 ciężarnych obserwowano 85 nawrotów choroby. W większości rzuty SM (65) wystąpiły w okresie poporodowym, a zdecydowanie mniejszą ich liczbę (2) odnotowano w ostatnim trymestrze ciąży. Porównując średnią ilość rzutów w grupie badanej z ilością rzutów u kobiet chorych na SM w Izraelu (0,28 nawrotów na osobę rocznie), wykazano statystycznie istotny spadek w III trymestrze ciąży (0,04) i wysoki wzrost w pierwszych 3 miesiącach po porodzie (0,82).

Liczba rzutów SM w miesiącach następujących bezpośrednio po urodzeniu dziecka ma tendencję wzrostową, nie wydaje się jednak, by ciąża miała wpływ na poziom ogólnej niesprawności kobiety.

LECZENIE SM W TRAKCIE CIĄŻY

Leczenie SM obejmuje dożylne podawanie kortykosteroidów i immunoglobulin w rzutach choroby oraz leczenie immunomodulujące w długotrwałej terapii. Decydując o leczeniu, należy rozważyć ryzyko ekspozycji na płód wobec korzyści wynikających z podawania pacjentce leków⁽²⁴⁾. Sterydy powinny być podawane tylko w przypadku znacznego nasilenia choroby i należy ich unikać w I trymestrze ciąży, ze względu na duże ryzyko wystąpienia wad u płodu. Metyloprednizolon stosowany dożylnie w I trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko rozszczepienia wargi i niskiej wagi urodzeniowej u dziecka. Lek ten jest metabolizowany w łożysku przez 11-hydroksydehydrogenazę do nieaktywnych form i tylko około 10% dawki przechodzi przez łożysko do dziecka. Prawie całkowita

ilość deksametazonu podanego matce doustnie przechodzi przez łożysko z powodu niewielkiego metabolizmu leku. Jeśli pacjentka znajduje się w grupie ryzyka wystąpienia rzutów po porodzie, już w okresie połogu można rozważyć wprowadzenie terapii zmniejszającej prawdopodobieństwo rzutu. Należy szybko rozpocząć leczenie immunomodulujące lub powrócić do niego albo zastosować miesięczne pulsy Solu-Medrolu⁽²⁵⁾.

Każda terapia immunomodulująca jest przeciwwskazana w ciąży. Jeśli pacjentka decyduje się na dziecko, zaleca się przerwanie leczenia i przerwę bez leku przed zajściem w ciążę. Badania porównawcze wykazały, że przy narażeniu na interferon dzieci mają mniejszą wagę urodzeniową, mniejszą długość ciała oraz częściej rodzą się przed terminem (<37. tygodnia). Jednak nie jest to związane z bezwzględnie niską wagą urodzeniową (<2500 g), wadami wrodzonymi czy z samoistnymi poronieniami. W przypadku stosowania octanu glatirameru nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w przebiegu ciąży czy porodu ani wpływu na dziecko^(26,27). Hellwig i wsp. oceniali ciążę, w których ojcowie w momencie poczęcia dziecka przyjmowali leki immunomodulujące (30 – IFN-β, 12 – octan glatirameru, 2 – natalizumab, 1 – metotreksat i 1 – azatioprynę z IFN-β). W żadnym przypadku nie obserwowano niekorzystnego wpływu na ciążę czy wagę urodzeniową dzieci w porównaniu z potomstwem osób zdrowych⁽²⁸⁾. Dane dotyczące oddziaływania innych leków opierają się na pojedynczych doniesieniach. Największy teratogenny wpływ ma mitoksantron. Cristiano i wsp. opisali 368 ciąż u chorych na SM i 7 u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych natalizumabem. Pełne dane uzyskano od 334 pacjentek. W terminie odbyło się 286 porodów,

Lek	Kategoria w ciąży	Kategoria przy karmieniu piersią	Minimalny czas między odstawieniem leku a poczęciem
Interferon beta	C	L3	>2 tygodni
Octan glatirameru	B	L3	?
Natalizumab	C	L3	?
Fingolimod	C	L4	>2 miesiący
Mitoksantron	D	L5	>1 miesiąca?
Teriflunomid	X	?	>8 miesiący lub po zastosowaniu cholestyraminy
Kwas fumarowy	?	?	?
Alemtuzumab	C	L4	?
Daklizumab	C	?	?
Azatiopryna	D	L3	?
Cyklofosfamid	D	L5	?
Rytuksymab	C	L3	?

Tabela 1. Kategorie leków stosowanych w leczeniu immunomodulującym według Houtchens i Kolb (2013)⁽³⁰⁾

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

Tabela 2. Klasyfikacja FDA leków stosowanych w ciąży

Kategorie ryzyka laktacyjnego według Hale'a	
Kategoria	Definicja
L1	Grupa ta obejmuje leki, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek bez żadnego zaobserwowanego negatywnego efektu u karmionego dziecka. Na lekach z tej grupy były przeprowadzane badania wśród matek karmiących piersią i nie wykazały one ryzyka dla dziecka ani możliwości odległego działania szkodliwego. Obejmuje także produkty lecznicze niedostępne drogą doustną dla dziecka
L2	Grupa ta obejmuje leki, które były stosowane u ograniczonej liczby matek i nie wykazały działań niepożądanych u karmionych dzieci. Grupę tę stanowią także leki, dla których istnienie ryzyka po zastosowaniu leku jest mało prawdopodobne
L3	Nie istnieją kontrolowane badania na grupie kobiet karmiących piersią, jednakże ryzyko niepożądanego działania leku u karmionego dziecka jest możliwe. Dotyczy to również leków, dla których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany. Lek należący do tej grupy powinien być podawany tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko dla karmionego dziecka. Ponadto wszystkie nowe leki, które nie mają przeprowadzonych odpowiednich badań, są automatycznie kwalifikowane do tej grupy, co jest niezależne od tego, jak bardzo mogą być bezpieczne dla karmionego dziecka
L4	Dla leków z tej grupy istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione dziecko albo wytwarzanie mleka, jednakże korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne pomimo ryzyka dla dziecka (np. jeżeli zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby, w sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny)
L5	Badania na grupie matek karmiących piersią wykazały istotne i udokumentowane ryzyko dla dziecka w oparciu o doświadczenia na ludziach. Grupę tę stanowią także leki o wysokim ryzyku szkodliwości dla dziecka. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowczo przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią

Tabela 3. Klasyfikacja ryzyka laktacyjnego według Hale'a⁽³¹⁾

Objaw	Lek	Kategoria w ciąży	Kategoria przy karmieniu piersią
Zmęczenie	Amantadyna	C	?
Zaburzenia pęcherzowe	Oksybutynina Solifenacyna	B C	? —
Depresja	Sertralina Paroksetyna Duloksetyna Fluoksetyna Wenlafaksyna	C/D w II połowie C/D w II połowie D C C	+ ? ? ? ?
Spastyczność	Baklofen Tyzanidyna	C C	? +
Ból	Gabapentyna Pregabalina Amitryptylina	C C D	? ? —

Tabela 4. Leczenie objawowe w czasie ciąży lub karmienia piersią według Houtchens i Kolb (2013)⁽³⁰⁾

natomiast 44 przed terminem. Stwierdzono około 11,2% samoistnych poronień oraz 23 przypadki wad wrodzonych, których charakter nie sugerował bezpośredniego związku z lekiem⁽²⁹⁾.

Kategorie leków stosowanych w leczeniu immunomodulującym i w leczeniu objawowym pacjentek ze SM przedstawiono w tabelach 1 i 2.

PODSUMOWANIE

Zgodnie z aktualnymi danymi z piśmiennictwa wydaje się, że SM nie ma wyraźnego wpływu na przebieg ciąży, poród, wskaźnik poronień oraz wady wrodzone u płodu. Nie wykazano także związku między ciążą i długoterminową niepełnosprawnością związaną z SM. Częstość nawrotów choroby w okresie połogu może zmniejszyć zdolność matki do zapewnienia opieki noworodkowi. Jeśli kobieta jest w grupie ryzyka wystąpienia rzutu choroby

po porodzie, już w okresie połogu powinno się rozważyć wprowadzenie terapii zmniejszającej prawdopodobieństwo rzutu. Jeżeli pacjentka karmi piersią, można podać profilaktycznie i/lub leczniczo immunoglobuliny. Młode kobiety z SM, które pragną mieć potomstwo, mogą być pewne, że ich dzieci nie są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u płodu.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Finkelsztejn A., Brooks J.B., Paschoal F.M. Jr, Fragoso Y.D.: What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790–797.
2. Forbes R.B., Swingler R.J.: Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149: 1016–1024.
3. Whitaker J.N.: Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 339–340.
4. Poser S., Poser W.: Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 1983; 33: 1422–1427.
5. Runmarker B., Andersen O.: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–261.
6. Erkkilä H., Raitta C., Iivanainen M. i wsp.: Optic neuritis during lactation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1985; 22: 134–138.
7. Retzlöff M.G., Kobylarz E.J., Eaton C.: Optic neuritis with transient total blindness during lactation. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 902–904.
8. Schapira K., Poskanzer D.C., Newell D.J., Miller H.: Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain* 1966; 89: 419–428.
9. Korn-Lubetzki I., Kahana E., Cooper G., Abramsky O.: Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 229–231.
10. Thompson D.S., Nelson L.M., Burns A. i wsp.: The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986; 36: 1097–1099.
11. Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C.: Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3443.
12. Weinshenker B.G., Hader W., Carriere W. i wsp.: The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology* 1989; 39: 1438–1440.
13. Bernardi S., Grasso M.G., Bertolini R. i wsp.: The influence of pregnancy on relapses in multiple sclerosis: a cohort study. *Acta Neurol. Scand.* 1991; 84: 403–406.
14. Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. i wsp.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 285–291.
15. Coyle P.K.: Pregnancy and multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2012; 30: 877–888.
16. Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. i wsp.: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
17. Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. i wsp.: MS Study Group of the Italian Neurological Society: Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150.
18. Hellwig K., Haghikia A., Agne H. i wsp.: Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1580–1581.
19. Langer-Gould A., Huang S.M., Gupta R. i wsp.: Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 958–963.
20. Millar J.H., Allison R.S., Cheeseman E.A., Merrett J.D.: Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain* 1959; 82: 417–426.
21. Dahl J., Myhr K.M., Daltveit A.K., Gilhus N.E.: Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2006; 183: 51–54.
22. Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C.: Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 606–612.
23. Ghezzi A., Caputo D.: Pregnancy: a factor influencing the course of multiple sclerosis? *Eur. Neurol.* 1981; 20: 115–117.
24. Ferrero S., Pretta S., Ragni N.: Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115: 3–9.
25. de Seze J., Chapelotte M., Delalande S. i wsp.: Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004; 10: 596–597.
26. Lu E., Wang B.W., Guimond C. i wsp.: Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 2012; 79: 1130–1135.
27. Lu E., Dahlgren L., Sadovnick A. i wsp.: Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult. Scler.* 2012; 18: 460–467.
28. Hellwig K., Beste C., Schimrigk S., Chan A.: Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009; 2: 7–11.
29. Cristiano L.M., Bozic C., Bloomgren G. i wsp.: Preliminary evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. *ECTRIMS* 2012; poster 275.
30. Houtchens M.K., Kolb C.M.: Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J. Neurol.* 2013; 260: 1202–1214.
31. Hale T.: *Medication and Mothers' Milk. Barium Sulphate.* Hale Publishing, Amarillo (Texas) 2010.