

Leczenie cholestazy ciężarnych za pomocą wielonienasyconej fosfatydylocholiny i kwasu ursodezoksycholowego

Treatment of obstetric cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid

Marciniak Beata¹, Kimber-Trojnar Żaneta¹, Leszczyńska-Gorzelał Bożena¹, Patro-Małysza Jolanta¹, Trojnar Marcin², Oleszczuk Jan¹

¹ Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Cel pracy: Analiza wyników położniczych oraz wyników badań laboratoryjnych pacjentek z cholestazą ciężarnych w zależności od całkowitego stężenia kwasów żółciowych (BA) w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono wśród 43 pacjentek z cholestazą ciężarnych.

W zależności od całkowitego stężenia BA w surowicy krwi ciężarnych w momencie rozpoznania choroby, wyodrębniono trzy grupy pacjentek, tj.: grupa I (n=15) – BA 11-15 μmol/l, grupa II (n=13) – BA 15-20 μmol/l oraz grupa III (n=15) – BA >20 μmol/l.

W grupie I zastosowano leczenie za pomocą wielonienasyconej fosfatydylocholiny (PPC), w grupie II włączono kwas ursodezoksycholowy (UDCA), zaś w grupie III leczenie skojarzone UDCA i PPC. W surowicy krwi pacjentek oznaczono poziom transaminaz, fosfatazy zasadowej i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie porodu. Stężenia BA określono również w czasie porodu w surowicy krwi matki oraz we krwi pępowinowej noworodków.

Wyniki: Nie stwierdzono różnic pod względem wieku pacjentek, liczby pierworódek, sposobu rozwiązania ciąży, masy urodzeniowej noworodków oraz punktacji w skali Apgar. Najwcześniej cholestazę ciężarnych rozpoznawano w grupie III. Grupa III w porównaniu do grupy I charakteryzowała się: wcześniejszym ukończeniem ciąży, wyższym poziomem transaminaz i BA przed leczeniem, większe różnice (Δ) aktywności transaminaz oraz BA w surowicy pacjentek przed leczeniem i w czasie porodu, jak również większą Δ BA przed rozpoczęciem leczenia i we krwi pępowinowej.

Wnioski: Wydaje się, że leczenie skojarzone za pomocą UDCA i PPC warto rozważyć w cholestazie ciężarnych, zwłaszcza w przypadku wczesnego wystąpienia choroby i/lub ciężkiego przebiegu.

Słowa kluczowe: **cholestaza / ciąża / transaminazy / kwasy i sole żółciowe / kwas ursodezoksycholowy**

Adres do korespondencji:

Żaneta Kimber-Trojnar
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel.: 81 / 7244769; fax: 81 / 7244841
e-mail: zkimber@poczta.onet.pl

Otrzymano: 10.10.2009
Zaakceptowano do druku: 20.12.2010

Abstract

Objective: Analysis of obstetric outcomes and laboratory results depending on blood serum level of bile acids (BA) in patients with obstetric cholestasis before treatment.

Material and methods: The study was conducted among 43 pregnant women with obstetric cholestasis. The study population was divided into 3 groups, depending on blood serum level of bile acids before treatment: I group (n=15) – BA 11-15 μmol/l, II group (n=13) – BA 15-20 μmol/l and III group (n=15) – BA > 20 μmol/l. Polyunsaturated phosphatidylcholine (PPC) treatment was used in I group, ursodeoxycholic acid (UDCA) in II group and combination of them in III group. Blood serum levels of transaminases, alkaline phosphatase and bilirubin were determined before treatment and during delivery. Bile acids concentrations were also assessed during delivery in maternal serum and cord blood.

Results: No significant statistical difference was observed in patients age, number of primiparas, delivery method, neonatal birth weight and Apgar score. The earliest obstetric cholestasis diagnosis was observed in III group. Earlier pregnancy termination, higher transaminases and bile acids levels before treatment, larger differences (Δ) of transaminases and bile acids levels before treatment and during delivery as well as larger Δ in bile acids levels before treatment and in cord blood during delivery were observed in III group in comparison to I group.

Conclusions: It seems that combined therapy with UDCA and PPC could be considered in obstetric cholestasis, especially in case of its early onset and/or severe course.

Key words: **cholestasis / pregnancy / transaminases / bile acids and salts /
/ ursodeoxycholic acid /**

Wstęp

Cholestaza ciężarnych to schorzenie wątroby, najczęściej pojawiające się pod koniec drugiego lub w trzecim trymestrze ciąży, a samoistnie zanikające w ciągu 2-3 tygodni po porodzie [1-4]. W złożonej etiologii choroby uwzględnia się czynniki genetyczne i hormonalne. Do czynników ryzyka cholestazy ciężarnych można zaliczyć m.in.: występowanie rodzinne (u matki lub siostry ciężarnej), starszy wiek, ciążę mnogą, ciążę z zapłodnienia pozaustrojowego oraz niepowściągliwe wymioty w obecnej ciąży [5]. Częstość występowania cholestazy ciężarnych w Europie wynosi około 1%, podczas gdy w Chile (tj. w kraju o jednym z najwyższych współczynników zachorowalności na cholestazę ciężarnych) aktualnie szacowana jest na około 4% [5, 6].

Kliniczne znaczenie cholestazy ciężarnych polega na potencjalnym zagrożeniu płodu, obejmującym samoistne i jatrogenne porody przedwczesne oraz wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Dla ciężarnej schorzenie to wiąże się natomiast głównie z uporczywym świądem, który może prowadzić do drażliwości i zaburzeń snu [1-8].

W cholestazie ciężarnych obserwuje się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby [4, 7, 9]. Całkowite stężenie kwasów żółciowych (BA) w surowicy krwi może zwiększyć się 10-100-krotnie powyżej wartości prawidłowych [10, 11]. Surowicze stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAt) i asparaginanowej (AspAt) zwykle ulegają 2-10-krotnemu podwyższeniu powyżej normy, jednak w najcięższych przypadkach mogą przekraczać 1000 IU/l [2, 9]. Surowicze stężenie fosfatazy zasadowej (ALP) może przekraczać 7-10-krotnie wartości prawidłowe, ale ze względu na obecność izoenzymu łożyskowego może być nieprawidłowo interpretowane [12]. W surowicy krwi obserwuje się także nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny.

W leczeniu cholestazy ciężarnych stosowano m.in.: hydroksyzynę, fenobarbital, cholestyraminę, deksametazon, S-adenozylometioninę. Obecnie lekiem z wyboru wydaje się być kwas ursodezoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) [4, 8].

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie wyników położniczych oraz wyników badań laboratoryjnych pacjentek z cholestazą ciężarnych leczonych wielonienasyconą fosfatydylocholiną, UDCA oraz jednocześnie obydwoma preparatami w zależności od całkowitego stężenia BA w surowicy krwi w momencie rozpoznania.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywnie analizę historii chorób 43 ciężarnych hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z powodu cholestazy ciężarnych. U wszystkich pacjentek wykluczono: choroby dermatologiczne i alergiczne przebiegające ze świądem, objawową kamicy żółciową, przewlekłe choroby wątroby oraz zapalenia wątroby wywołane HBV, HCV i CMV.

W zależności od całkowitego stężenia BA w surowicy krwi ciężarnych w momencie rozpoznania choroby wyodrębniono trzy grupy pacjentek, tj.:

- grupa I – 15 pacjentek z całkowitym stężeniem BA <15 μmol/l,
- grupa II – 13 pacjentek z BA 15-20 μmol/l oraz
- grupa III – 15 pacjentek z BA >20 μmol/l.

W grupie I zastosowano leczenie za pomocą PPC (Essentiale Forte; Rhone Poulenc Rorer, Origgio, Włochy) w dawce 3x2 kapsułki po 300 mg/dobę. Pacjentki grupy II przyjmowały UDCA (Ursocam; Polfarmex S.A., Kutno, Polska) w dawce 3x1 tabletkę po 250 mg/dobę UDCA. U ciężarnych z grupy III zastosowano leczenie skojarzone, tj. UDCA (Ursocam) w dawce 3x2 tabletki/dobę oraz PPC (Essentiale Forte) w dawce 3x2 kapsułki/dobę.

W badanych grupach analizowano średni wiek pacjentek, liczbę pierworódek, wiek ciążowy w momencie rozpoznania cholestazy, tydzień i sposób ukończenia ciąży, masę urodzeniową noworodków oraz punktację w skali Apgar w 3 minucie ich życia.

Leczenie cholestazy ciężarnych za pomocą wielonienasyconej fosfatydylocholiny i kwasu ursodezoksycholowego.

Tabela I. Porównanie wyników położniczych.

Parametr	Grupa I (n=15)	Grupa II (n=13)	Grupa III (n=15)	P
Wiek	29,5±3,7 (23-36)	29,8±5,6 (21-41)	31,1±5,35 (20-39)	ABC-NS
Pierworódki	10 (66,7%)	7 (53,8%)	7 (46,7%)	ABC-NS
Wiek ciążowy rozpoznania cholestazy ciężarnych [tyg.]	35,7±2,9 (28-39)	35,1±1,6 (32-38)	31,1±2,5 (27-35)	A-NS B<0,001 C<0,01
Wiek ciążowy w momencie porodu [tyg.]	38,2±1,3 (36-40)	37,7±1,4 (35-40)	36,2±2,2 (30,5-38,5)	AC-NS B<0,01
Poród drogami natury	6 (40%)	8 (61,5%)	6 (40%)	ABC-NS
Cięcie cesarskie	9 (60%)	5 (39,5%)	9 (60%)	ABC-NS
Masa urodzeniowa noworodków [g]	3415±508 (2510-4250)	3102±310 (2540-3620)	2912±595 (1600-3640)	ABC-NS
Punktacja w skali Apgar	9,3±0,7 (8-10)	9,4±0,8 (8-10)	9,1±1,1 (7-10)	ABC-NS

A – porównanie wyników grupy I z grupą II.

B – porównanie wyników grupy I z grupą III.

C – porównanie wyników grupy II z grupą III.

Tabela II. Porównanie wyników badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia.

Parametr	Grupa I (n=15)	Grupa II (n=13)	Grupa III (n=15)	P
BA [μmol/l]	12,2±1,8 (11,0-14,9)	16,7±1,8 (15,2-19,9)	43,4±22,9 (20,2-73,9)	AC-NS B<0,01
AlAt [IU/l]	252,5±271 (71-996)	346,4±186,2 (150-647)	435,9±202,8 (123-709)	AC-NS B<0,05
AspAt [IU/l]	136,7±112,2 (41-433)	161,8±82,3 (71-323)	272,7±156,7 (63-540)	AC-NS B<0,01
ALP [IU/l]	168,1±54,8 (89-259)	174,2±49,1 (90-272)	201,8±78,3 (102-395)	ABC-NS
Bilirubina [mg/dl]	1,2±0,7 (0,5-2,8)	0,8±0,3 (0,5-1,5)	1,24±0,9 (0,36-3,72)	ABC-NS

AlAt – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza zasadowa, AspAt – aminotransferaza asparaginianowa, BA – kwasy żółciowe

A – porównanie wyników grupy I z grupą II

B – porównanie wyników grupy I z grupą III

C – porównanie wyników grupy II z grupą III

U wszystkich pacjentek określono w surowicy krwi poziom AlAt, AspAt, ALP i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie porodu. Stężenia BA oznaczono również w czasie porodu w surowicy krwi matki oraz we krwi pępowinowej noworodków. W każdej grupie obliczono różnicę (Δ) poziomów: AlAt, AspAt, ALP, bilirubiny i BA w surowicy krwi pacjentek przed leczeniem i w czasie porodu. Wyliczono także dla każdej z trzech grup różnicę Δ stężeń BA w surowicy krwi matek przed rozpoczęciem leczenia i we krwi pępowinowej.

Aktywności AlAt, AspAt i ALP oraz stężenie bilirubiny w surowicy krwi oznaczano rutynowymi metodami laboratoryjnymi. Stężenia BA w surowicy krwi oraz we krwi pępowinowej określano metodą enzymatyczną.

Metody statystyczne

Do wykrycia różnic między analizowanymi grupami względem parametrów niemierzalnych zastosowano test jednorodności chi-kwadrat. Dla parametrów mierzalnych zastosowano test H Kruskala-Wallisa. Przyjęto 5% błąd wnioskowania i związany z nim poziom istotności $p<0,05$ wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic. Analizy statystyczne przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 6.0 (StatSoft, Polska).

Wyniki

W badanej 43-osobowej grupie stwierdzono, że średni wiek ciężarnych wynosił 30 (20-41) lat, w tym 24 pierworódki stanowiły 55,8%. Wiek ciążowy w momencie rozpoznania wynosił średnio 34 tygodnie, natomiast wiek ciążowy w czasie porodu

Tabela III. Porównanie wyników badań laboratoryjnych w surowicy krwi pacjentek w czasie porodu.

Parametr	Grupa I (n=15)	Grupa II (n=13)	Grupa III (n=15)	P
BA [$\mu\text{mol/l}$]	8,4 \pm 3,2 (4,7-13,4)	8,6 \pm 1,1 (6,9-9,8)	13,3 \pm 4,8 (9,2-20,8)	ABC-NS
AlAt [IU/l]	137,9 \pm 163 (29-624)	163,6 \pm 103,7 (32-369)	118 \pm 88,5 (16-263)	ABC-NS
AspAt [IU/l]	57,7 \pm 49,3 (15-216)	55,6 \pm 29 (21-100)	70,5 \pm 53,9 (15-212)	ABC-NS
ALP [IU/l]	118,7 \pm 27,8 (74-177)	101,9 \pm 10,4 (87-119)	117,4 \pm 36,6 (85-222)	ABC-NS
Bilirubina [mg/dl]	0,7 \pm 0,3 (0,5-1,6)	0,5 \pm 0,1 (0,3-0,7)	0,6 \pm 0,3 (0,3-1,2)	ABC-NS
BA we krwi pępowinowej [$\mu\text{mol/l}$]	12,3 \pm 2,3 (10,6-15,3)	7,2 \pm 2,2 (4,3-9,8)	8,7 \pm 5 (4,7-17,0)	ABC-NS

AlAt – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza zasadowa, AspAt – aminotransferaza asparaginianowa, BA – kwasy żółciowe

A – porównanie wyników grupy I z grupą II

B – porównanie wyników grupy I z grupą III

C – porównanie wyników grupy II z grupą III

Tabela IV. Porównanie różnicy (Δ) stężeń wybranych wykładników laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia i w czasie porodu..

Parametr	Grupa I (n=15)	Grupa II (n=13)	Grupa III (n=15)	P
Δ BA (przed leczeniem i w czasie porodu) [$\mu\text{mol/l}$]	3,9 \pm 2,8 (1,4-8)	8,1 \pm 1,7 (6,3-10,8)	30,2 \pm 19,4 (8,3-53,1)	AC-NS B<0,01
Δ AlAt [IU/l]	114,6 \pm 138,5 (13-481)	182,8 \pm 138,6 (3-432)	317,3 \pm 213,6 (44-674)	AC-NS B<0,01
Δ AspAt [IU/l]	79 \pm 80 (8-270)	106,2 \pm 73,6 (13-229)	202,3 \pm 123,3 (13-417)	AC-NS B<0,01
Δ ALP [IU/l]	49,4 \pm 41 (6-121)	73,4 \pm 40,8 (17-170)	84,3 \pm 66,2 (9-243)	ABC-NS
Δ bilirubiny [mg/dl]	0,4 \pm 0,5 (0,01-1,4)	0,3 \pm 0,3 (0,07-0,9)	0,6 \pm 0,7 (0,0-2,9)	ABC-NS
Δ BA (przed leczeniem i we krwi pępowinowej) [$\mu\text{mol/l}$]	-0,1 \pm 1,5 (-2,6-1,8)	9,7 \pm 3,0 (6,1-14,1)	34,7 \pm 23,0 (11,2-67,3)	AC-NS B<0,01

AlAt – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza zasadowa, AspAt – aminotransferaza asparaginianowa, BA – kwasy żółciowe

A – porównanie wyników grupy I z grupą II

B – porównanie wyników grupy I z grupą III

C – porównanie wyników grupy II z grupą III

to 37,4 tygodnia. Cięciem cesarskim rozwiązano 23 ciężarne, co stanowiło 53,5%. Średnia masa urodzeniowa noworodków wynosiła 3145 (1600-4250) g, a punktacja w skali Apgar w 3 minucie życia – 9,3 (7-10) punktów.

W pracy nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy trzema badanymi grupami pod względem średniego wieku pacjentek oraz liczby pierworódek. Wykazano, że najwcześniej rozpoznawano cholestazę ciężarnych u pacjentek z grupy III. Grupa III w porównaniu do grupy I charakteryzowała się istotnie wcześniejszym ukończeniem ciąży. Pomiedzy trzema analizowanymi grupami nie obserwowano różnic w sposobie ukończenia ciąży, w średniej masie urodzeniowej oraz w punktacji w skali Apgar w 3 minucie życia noworodków. (Tabela I).

W grupie I wskazania do cięcia cesarskiego obejmowały: zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu (n=2), położenie miednicowe (n=2), stan po cięciu cesarskim (n=2), brak postępu porodu (n=2) oraz przedwczesne oddzielenie łożyska (n=1). W grupie II cięcia cesarskie zostały wykonane z powodu: stanu po cięciu cesarskim (n=2), zagrażającej zamartwicę wewnątrzmacicznej płodu (n=1), położenia miednicowego (n=1) i braku postępu porodu (n=1). Ciężę pacjentek z grupy III rozwiązano cięciem cesarskim z następujących wskazań: położenie miednicowe (n=3), stan po cięciu cesarskim (n=3), zagrażająca zamartwicą wewnątrzmaciczną płodu (n=1), brak postępu porodu (n=1) oraz wskazanie ortopedyczne (n=1).

Leczenie cholestazy ciężarnych za pomocą wielonienasyconej fosfatydylocholiny i kwasu ursodezoksycholowego.

Analizując wyniki badań laboratoryjnych przed wdrożeniem leczenia stwierdzono znamienne wyższe wartości całkowitego stężenia BA oraz aktywności AlAt i AspAt w surowicy krwi pacjentek grupy III w porównaniu do ciężarnych z grupy I. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w poziomie ALP i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia pomiędzy trzema badanymi grupami. (Tabela II).

W niniejszej pracy nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie w zakresie wszystkich ocenianych w czasie porodu wykładników laboratoryjnych w surowicach krwi pacjentek trzech analizowanych grup, tj. w zakresie BA, AlAt, AspAt, ALP i bilirubiny. Również całkowite stężenia BA we krwi pępowinowej noworodków nie różniły się istotnie w trzech badanych grupach. (Tabela III).

Grupa III w porównaniu do grupy I charakteryzowała się istotnie wyższą różnicą (Δ) poziomów: BA, AlAt i AspAt oznaczonych w surowicy krwi pacjentek przed rozpoczęciem leczenia i w czasie porodu. (Tabela IV). W grupie III stwierdzono także znamienne wyższą niż w grupie I wartość Δ stężeń BA określonych w surowicy krwi ciężarnych przed leczeniem i w krwi pępowinowej. (Tabela IV).

Dyskusja

Pacjentki z cholestazą ciężarnych leczono m.in. hepatoprotekcyjnym preparatem Essentiale Forte, który otrzymuje się z nasion sojowych. Głównym aktywnym składnikiem leku jest wielonienasycona fosfatydylocholina (PPC), której podawanie prowadzi do zwiększenia ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych wbudowanych w błony hepatocytów, uzupełniając ubytki powstałe wskutek procesu chorobowego oraz przyspieszając regenerację uszkodzonych komórek. Wykazano, że Essentiale Forte dobrze się wchłania po podaniu doustnym, nie gromadzi się w ustroju i może korzystnie wpływać na biochemiczne wykładniki uszkodzenia miąższu wątroby. Wyniki dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych wskazywały, że PPC może być pomocna w leczeniu zarówno przewlekłych chorób wątroby o różnej etiologii, jak i jej uszkodzeń [13].

Kolejnym preparatem stosowanym w farmakoterapii cholestazy był kwas ursodezoksycholowy (UDCA), który obecnie wydaje się być lekiem z wyboru. Jednakże dane z piśmiennictwa nie potwierdzają ostatecznie jego skuteczności w zapobieganiu zgonom wewnątrzmacicznym płodów w cholestazie ciężarnych [14]. W doświadczalnych i klinicznych badaniach ujawniono różne mechanizmy działania UDCA, do których można zaliczyć ochronę błon komórkowych hepatocytów poprzez wypieranie hydrofobowych endogennych soli kwasów żółciowych [1, 2]. Wykazano także, że UDCA stymuluje przezłożyskowe usuwanie kwasów żółciowych z organizmu płodu [15]. Dzięki wyżej przedstawionym mechanizmom wyniki położnicze u pacjentek leczonych UDCA ulegają istotnej poprawie w porównaniu z placebo [10].

W niniejszym badaniu leczenie skojarzone złożone z obu wyżej przedstawionych preparatów zastosowano u pacjentek z grupy III, do której włączono ciężarne z najwyższymi wartościami całkowitego stężenia BA (powyżej 20 $\mu\text{mol/l}$) w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia. Retrospektywna analiza wykazała także, że grupa ta w porównaniu do dwóch pozostałych badanych grup charakteryzowała się istotnie wcześniejszym wystąpieniem pierwszych objawów cholestazy ciężarnych.

W grupie III również średni wiek ukończenia ciąży był najkrótszy, jednakże różnicę istotną statystycznie stwierdzono tylko z grupą I. Nie wykazano istotnych różnic ani w sposobie rozwiązania ciąży ani w średniej masie urodzeniowej i stanie noworodków.

Cięciem cesarskim rozwiązano 53,5% wszystkich ciąż. W pracy podjęto próbę zbadania korelacji między zagrażającą zamartwicą wewnątrzmaciczną płodu a całkowitym stężeniem kwasów żółciowych we krwi pępowinowej noworodków.

Wystąpienie poważnych nieprawidłowości w zapisach kardiokograficznych, będących wskazaniem do ukończenia ciąży cięciem cesarskim, rozpoznano w 4 przypadkach (w grupie I – $n=2$; w grupie II – $n=1$; w grupie III – $n=1$). Zauważono tendencję do występowania wyższych poziomów BA we krwi pępowinowej noworodków (odpowiednio w grupie I – 14,3 $\mu\text{mol/l}$, 15,3 $\mu\text{mol/l}$; w grupie II – 5,8 $\mu\text{mol/l}$; w grupie III – 17,0 $\mu\text{mol/l}$). Ze względu jednak na małą liczebność grup niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej.

Analiza wyników laboratoryjnych pozwala zauważyć, że pomimo istotnych różnic w zakresie stężenia BA i aktywności transaminaz oznaczonych w momencie rozpoznania cholestazy ciężarnych u pacjentek z grupy I i III, nie obserwowano różnic w powyższych wynikach uzyskanych w surowicach rodzących. Tak więc w dniu porodu pacjentki z badanych trzech grup nie różniły się pod względem wielkości wykładników laboratoryjnych procesu chorobowego.

W wielu badaniach ostatniego dziesięciolecia analizowano wpływ UDCA na wyniki badań laboratoryjnych u ciężarnych i, podobnie jak w niniejszym badaniu, zauważano, że stosowanie leku istotnie obniża surowiczą aktywność aminotransferaz i całkowite stężenie BA u pacjentek z cholestazą ciężarnych [10, 16].

Tymczasem Glantz i wsp. wykazali, że stosowanie UDCA zmniejszało aktywność AlAt i stężenie bilirubiny, a jedynie w podgrupie o ciężkim przebiegu cholestazy ciężarnych (tj. przy całkowitym stężeniu kwasów żółciowych w surowicy powyżej 40 $\mu\text{mol/l}$) leczenie za pomocą UDCA wiązało się także ze zmniejszeniem surowiczego stężenia kwasów żółciowych [17].

W grupie III, a więc w grupie pacjentek leczonych UDCA i PPC, stwierdzono istotnie większą poprawę (tj. istotnie wyższe różnice (Δ) aktywności transaminaz, jak i stężeń BA przed rozpoczęciem farmakoterapii i w czasie porodu) w porównaniu do grupy I, tj. pacjentek przyjmujących wyłącznie PPC.

O skuteczności leczenia cholestazy ciężarnych za pomocą łącznego stosowania UDCA i PPC może świadczyć także wartość Δ stężeń BA w surowicy ciężarnych przed rozpoczęciem leczenia i we krwi pępowinowej noworodków. Podczas gdy średnia różnica w stężeniach BA przed leczeniem i we krwi pępowinowej wynosiła prawie 35 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentek przyjmujących UDCA i PPC, w grupie leczonej za pomocą UDCA różnica ta wyniosła około 10 $\mu\text{mol/l}$, a w grupie otrzymujących Essentiale Forte była równa zero. Jednakże różnicę istotną statystycznie w tym parametrze obserwowano jedynie pomiędzy grupą I i III.

Rodrigues i wsp. obserwowali zmniejszenie stężenia BA w surowicy pacjentek, ale nie w smółce noworodków u ciężarnych leczonych UDCA [18]. Zauważono ponadto, że przyjmowanie UDCA przez ciężarne nie zwiększało zawartości w smółce noworodków potencjalnie toksycznych metabolitów UDCA, takich jak kwas lithocholowy [18].

Marciniak B, et al.

Nasze obserwacje potwierdzają, że leki PPC i UDCA, stosowane oddzielnie lub łącznie, były dobrze tolerowane przez ciężarne z cholestazą. Nie stwierdzono również żadnych działań niepożądanych ani u pacjentek ani u ich dzieci. Podobne wyniki dotyczące UDCA uzyskali inni autorzy [19, 20].

Skuteczność metody łącznego podawania UDCA i PPC w leczeniu cholestazy ciężarnych potwierdzili również inni autorzy [21]. Na podstawie naszych obserwacji wydaje się, że warto rozważyć leczenie skojarzone w przypadku wczesnego wystąpienia i/lub ciężkiego przebiegu schorzenia.

Wniosek

Leczenie skojarzone za pomocą UDCA i PPC wydaje się być skutecznym sposobem terapii cholestazy ciężarnych, zwłaszcza w przypadku wczesnego wystąpienia choroby i/lub ciężkiego przebiegu.

Piśmiennictwo

1. Beuers U, Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 2006, 43, 647-649.
2. Lammert F, Marschall H, Glantz A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000, 33, 1012-1021.
3. Marciniak B, Pietras G, Rabaniuk D, [i wsp.]. Leczenie cholestazy ciężarnych i wyniki położnicze. *Ginekol Pol*. 2003, 74, supl. 2, 152.
4. Marciniak B, Pietras G, Leszczyńska-Gorzela B, [i wsp.]. Wykorzystanie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu cholestazy ciężarnych. *Klin Perinatol Ginekol*. 2004, 40, 3, 60-63.
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009, 15, 2049-2066.
6. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2008, 47, 376-379.
7. Józwiak M, Józwiak M, Bartnicki J, [i wsp.]. Wewnątrztrętobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. Część I. Stan matki. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 312-316.
8. Józwiak M, Józwiak M, Bartnicki J, [i wsp.]. Wewnątrztrętobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. Część II: Stan płodu i postępowanie lekarskie. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 405-410.
9. Berg B, Helm G, Petersohn L, [et al.]. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986, 65, 107-113.
10. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol*. 2002, 1, 20-28.
11. Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004, 40, 467-474.
12. Palmer D, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2000, 14, 39-51.
13. Niederau C, Strohmeyer G, Heintges T, [et al.]. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology*. 1998, 45, 797-804.
14. RCOG. Obstetric cholestasis. Guideline No. 43 [Dokument elektroniczny]. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT43ObstetricCholestasis2006.pdf>
15. Serrano M, Brites D, Larena M, [et al.]. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*. 1998, 28, 829-839.
16. Palma J, Reyes H, Ribalta J, [et al.]. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997, 27, 1022-1028.
17. Glantz A, Marschall H, Lammert F, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005, 42, 1399-1405.
18. Rodrigues C, Marin J, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*. 1999, 45, 446-452.
19. Zapata R, Sandoval L, Palma J, [et al.]. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int*. 2005, 25, 548-554.
20. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, [et al.]. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*. 2001, 33, 504-508.
21. Brzozowska M, Kowalska-Koprek U, Karowicz-Bilińska A. Wpływ leczenia farmakologicznego na wybrane wykładniki cholestazy ciężarnych. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 94-98.