

Wpływ leczenia farmakologicznego na wybrane wykładniki cholestazy ciężarnych

Influence of pharmacological treatment on selected parameters of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Brzozowska Maria, Kowalska-Koprek Urszula, Karowicz-Bilińska Agata

Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi

Streszczenie

Cholestaza wewnątrzwątrobową jest chorobą pojawiającą się najczęściej w III trymestrze ciąży. Charakteryzuje się świądem i podwyższeniem wartości stężeń enzymów wątrobowych oraz kwasów żółciowych.

Cel pracy: Celem pracy była analiza zmian stężenia biochemicznych wykładników cholestazy ciężarnych w surowicy krwi pod wpływem stosowanego leczenia.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono wśród kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Patologii Ciąży, I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi w latach 2007-2008. Grupę badaną stanowiło 38 kobiet ciężarnych z rozpoznaną cholestazą. Do leczenia zastosowano preparat UDCA w łącznej dawce 750mg/dobę oraz Essentiale forte 3xdziennie. Analizie poddano wartości AspAt, AlAt, ALP, GGTP, bilirubiny w surowicy krwi przed i po 7, 15 dniach od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki: Przed leczeniem średnie stężenie AlAt wynosiło $262 \pm 16,26$ U/L, AspAt $146 \pm 141,17$ U/L, ALP $189 \pm 60,64$ U/L, kwasów żółciowych $28,6 \pm 15$ μ mol/L, GGTP $31,5 \pm 28,15$ U/L i jedynie u 28,9% było podwyższone. Po 7 dniach uzyskano obniżenie średniego stężenia AlAt ($165 \pm 126,7$ U/L) i AspAt ($85 \pm 59,62$ U/L), ALP nie uległo zmianie ($190 \pm 71,94$ U/L). Po 15 dniach średnie wartości AlAt i AspAt obniżyły się i wynosiły odpowiednio $119 \pm 103,56$ U/L oraz $65 \pm 46,12$ U/L ($p < 0,001$). Nie stwierdzono zmian w zakresie stężenia ALP. Stężenie średnie kwasów żółciowych obniżyło się po 15 dniach leczenia do 17 ± 15 μ mol/L.

Wnioski: Zastosowane skojarzone leczenie umożliwiło normalizację większości biochemicznych wykładników cholestazy. Dla uzyskania normalizacji wartości stężeń biochemicznych wykładników cholestazy konieczny był co najmniej 15 dniowy czas leczenia.

Słowa kluczowe: **cholestaza / ciąża / leczenie / kwas ursodeoxycholowy /**

Adres do korespondencji:

Maria Brzozowska
Klinika Patologii Ciąży, I katedra Ginekologii i Położnictwa UM
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
tel./fax: +42680 47 25
e-mail: agakar@interia.pl

Otrzymano: 10.12.2009
Zaakceptowano do druku: 15.01.2010

Summary

Intrahepatic cholestasis occurs most frequently in the third trimester of pregnancy. It is characterized by elevated concentrations of liver enzymes and bile acids. The main aim of the study was to analyze the changes of concentration in biochemical indicators of cholestasis during the treatment.

Material and methods: *The study was conducted in the group of 38 women with diagnosed intrahepatic cholestasis in pregnancy and hospitalized in Medical University Lodz, High Risk Pregnancy Clinic in 2007-2008. Treatment constituted UDCA in 750mg per 24h and Essentiale Forte 3 times a day. The concentrations in serum of AspAt, AlAt, ALP, GGTP, bile acids and bilirubin were estimated before and after 7 and 15 days of the treatment.*

Results: *Mean concentration of AlAt was 262 ± 16.26 U/L, AspAt 146 ± 141.17 U/L, ALP 189 ± 60.64 U/L, bile acids $28.6 \pm 15 \mu\text{mol/L}$, GGTP 31.5 ± 28.15 U/L but only in 28,9% was elevated. After 7 days the decrease of mean concentrations of AlAt (165 ± 126.7 U/L) and AspAt (85 ± 59.62 U/L) was observed. The concentration of ALP was similar to the previous results (190 ± 71.94 U/L). After 15 days mean values of AlAt and AspAt decreased to 119 ± 103.56 U/L and 65 ± 46.12 U/L ($p < 0.001$). No changes in ALP concentration were found. The concentration of bile acids decreased after 15 days to $17 \pm 15 \mu\text{mol/L}$.*

Conclusions: *The applied treatment decreased the concentration of most of biochemical markers of cholestasis. To reach the normal values of concentration of biochemical markers of cholestasis a 15-day treatment is necessary.*

Key words: **cholestasis / pregnancy / treatment / ursodeoxycholic acid /**

Wstęp

Wewnątrzwątrobową cholestazę ciążarnych jest jedną z trzech głównych patologii wątroby (obok zespołu HELLP oraz ostrego stłuszczenia wątroby) wnikających ciężę, związanych z upośledzeniem czynności wątroby. Rozpoczyna się zwykle w III trymestrze ciąży dokuczliwym świądem skóry oraz podwyższeniem stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP), transaminaz (alaninowej - AlAt oraz asparaginianowej - AspAt), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz kwasów żółciowych w surowicy krwi [1]. W porównaniu do kobiet nieciążarnych, w ciąży prawidłowej surowicze stężenia kwasów żółciowych wzrastają stopniowo, pozostając w zakresie wartości prawidłowych nieprzekraczających $3 \mu\text{mol/L}$. Wzrost ten dokonuje się głównie za sprawą wzrostu stężenia dihydroksykwasów żółciowych sprzężonych z tauryną [2].

Obecnie za wartość jednoznacznie nieprawidłową przyjmuje się stężenie kwasów żółciowych powyżej $11 \mu\text{mol/L}$ [2]. Podwyższone stężenie kwasów żółciowych oraz transaminaz w surowicy jest miarą uszkodzenia błon komórkowych hepatocytów [3]. Kwasy żółciowe, gromadzące się w tkance podskórnej działają drażniąco na zakończenia nerwowe w skórze, co jest przyczyną pojawienia się świądu skóry. Wzrost aktywności GGTP związany jest z dysfunkcją białka transportowego hepatocyta, określanego jako MDR 3, a transportującego fosfatydylocholinę [4].

Choroba nie stanowi zagrożenia dla matki, jednak może istotnie wpływać na stan płodu. U większości kobiet świąd skóry znika samoistnie w ciągu dwóch pierwszych dni po porodzie, jak również normalizacji ulegają wykładniki biochemiczne. W przypadku zaburzeń utrzymujących się dłużej należy rozważyć istnienie innych, przewlekłych schorzeń wątroby (pierwotna marskość wątroby, pierwotne stwardnienie przewodów żółciowych, przewlekłe zapalenie wątroby) [5]. Cholestaza ciążarnych sprzyjać może powstawaniu kamieni żółciowych, nieprawidłowemu wchłanianiu tłuszczów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co w efekcie prowadzić może do pogorszenia stanu odżywienia ciążarnej. Podczas porodu oraz w okresie poporodowym zwiększa się ryzyko wystąpienia krwotoku.

Cholestaza ciążarnych może spowodować również istotne powikłania u płodu. Najczęstsze to poród przedwczesny (19-60%), śmierć wewnątrzmaciczna (0,4-4,1%) oraz ostre niedotlenienie płodu (22-33%) [5].

Celem leczenia farmakologicznego podejmowanego w cholestazie ciążarnych jest zmniejszenie objawów u matki oraz poprawa warunków rozwoju płodu. Wiele leków przez długie lata stosowanych w cholestazie ciążarnych jak benzodiazepiny, fenobarbital, dexamethazon, antagoniści receptorów opioidowych, cholestyramina nie wykazywało znaczącej skuteczności terapeutycznej [6]. Dopiero wprowadzenie do leczenia kwasu ursodeoxycholowego (UDCA) w istotny sposób poprawiło wyniki położnicze. Przyjmowanie UDCA powoduje zwiększenie zawartości kwasów hydrofilnych w stosunku do toksycznych endogennych kwasów żółciowych hydrofobowych i lipofilnych, które w cholestazie ciążarnych odpowiedzialne są za uszkodzenie kanalików żółciowych. UDCA zmienia proporcje między frakcjami kwasów żółciowych, wpływając korzystnie na nabłonek przewodów żółciowych, zmniejszając wchłanianie cholesterolu w jelicie, działając żółciopędnie. UDCA zwiększa również stężenie wodorowęglanów w żółci i zmniejsza syntezę cholesterolu w wątrobie przez hamowanie aktywności reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA, zmniejszając w ten sposób wskaźnik litogeniczności żółci, który w III trymestrze ciąży jest zwiększony i stwarza niebezpieczeństwo wytrącania złogów cholesterolu. UDCA znacznie obniża stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi [7, 8, 9].

Wspomagające zastosowanie preparatu Essentiale forte, zawierającego niezbędne fosfolipidy (estry glicerolowe kwasu cholinofosforowego i nienasyconych kwasów tłuszczowych) powoduje dalsze obniżenie biochemicznych wykładników uszkodzenia hepatocytów przez ochronę komórki wątrobowej przed uszkodzającym działaniem zastojów żółci [10].

Cel pracy

Celem pracy była analiza zmian stężenia biochemicznych wykładników cholestazy ciążarnych w surowicy krwi pod wpływem stosowanego leczenia.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono wśród kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Patologii Ciąży, I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi w latach 2007-2008. Grupę badaną stanowiło 38 kobiet ciężarnych z rozpoznaną cholestazą ciężarnych. Jako kryteria kwalifikacji przyjęto: świąd skóry, podwyższenie wartości AspAt, AlAt, ALP oraz kwasów żółciowych w surowicy krwi. U wszystkich ciężarnych wykluczono obecność przewlekłego oraz ostrego zapalenia wątroby na podstawie braku obecności antygenu HBs i HBc w surowicy krwi.

Do leczenia zastosowano preparat UDCA w łącznej dawce 750mg/dobę, podawany w trzech dawkach podzielonych oraz preparat Essentiale forte (kapsułki po 300mg stosowane 3x na dobę).

Analizie poddano wartości AspAt, AlAt, ALP, GGTP, bilirubiny w surowicy krwi oznaczane przy przyjęciu do kliniki (bez leczenia), po 7, 15 dniach od wdrożenia leczenia. Stężenie kwasów żółciowych oznaczano przed leczeniem oraz w 15 dobie po wdrożeniu leczenia.

Uzyskane wartości średnie porównywano z wartościami referencyjnymi dla oznaczanych parametrów, za które przyjęto AlAt <4U/L, AspAt <3U/L, ALP <120U/L, GGTP <50U/L, kwasy żółciowe <11μmol/L, bilirubina <1,2mg/dl.

Do porównań zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym stosowano test t-Studenta, w przypadku zmiennych ciągłych o innym rozkładzie stosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya. Porównania wykonano za pomocą pakietu statystycznego, wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Wśród badanych ciężarnych przed wdrożeniem leczenia uzyskane średnie stężenia AlAt ($262 \pm 16,26$ U/L), AspAt ($146 \pm 141,17$ U/L), ALP ($189 \pm 60,64$ U/L) oraz kwasów żółciowych ($28,6 \pm 15$ μmol/L) znamienne przekraczały wartości referencyjne dla badanych parametrów. Podwyższone stężenia AlAt obserwowano u 100% badanych kobiet - od 47 do 1004U/L, podwyższone wartości stężeń AspAt również stwierdzano u 100% badanych w granicach od 40 do 758U/L. (Tabela I). Oceniając wartości ALP, podwyższone stężenia stwierdzono u 86,8% badanych w granicach od 83 do 376U/L. (Tabela II).

Tabela II. Wartości GGTP przed leczeniem.

Średnie wartości stężeń GGTP w U/L	Grupa badana	
	N	%
<50	27	71,1
51-100	9	23,6
>100	2	5,3
Ogółem:	38	100

Tabela III. Stężenie kwasów żółciowych przed leczeniem.

Średnie stężenie kwasów żółciowych Mikromol/L	Grupa badana	
	N	%
12-20	18	47,3
21-40	13	34,2
41-60	3	7,9
61-80	1	2,6
81-100	2	5,4
>100	1	2,6
Ogółem:	38	100

Oznaczając stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi stwierdzono podwyższone wartości w 100% przypadków w granicach od 12 do 118μmol/L. (Tabela III).

Uzyskane średnie stężenie GGTP znajdowało się w zakresie wartości prawidłowych ($31,5 \pm 28,15$ U/L) u większości badanych ciężarnych z cholestazą wewnątrzwątrobową, jednak u 28,9% z badanych kobiet stwierdzono podwyższenie aktywności tego enzymu. (Tabela IV).

Stężenie bilirubiny we wszystkich przypadkach było prawidłowe (<1,2mg/dl), dlatego też parametru tego nie poddano dalszej analizie.

Tabela I. Wartości AlAt i AspAt przed wdrożeniem leczenia.

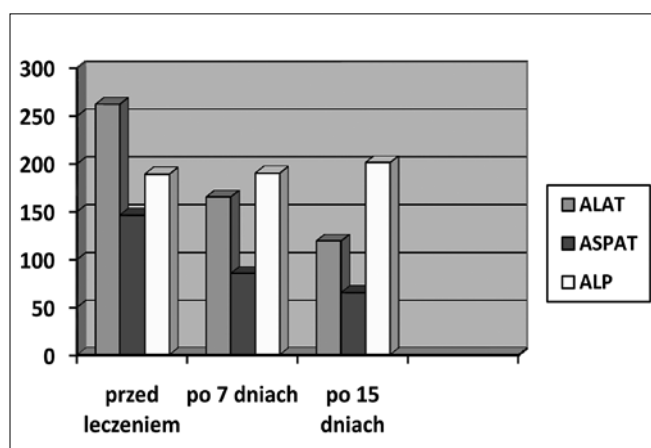
Średnie wartości stężeń AlAt i AspAt w U/L	Liczebność grupy badanej			
	AlAt		AspAt	
	N	%	N	%
40-100	8	21	22	57,9
101-150	10	26,3	4	10,5
151-200	5	13,2	2	5,3
201-250	2	5,3	2	5,3
251-300	0	0	3	7,9
301-350	4	10,5	4	10,5
>350	9	23,7	1	2,6
Ogółem:	38	100	38	100

Tabela IV. Wartości ALP przed leczeniem.

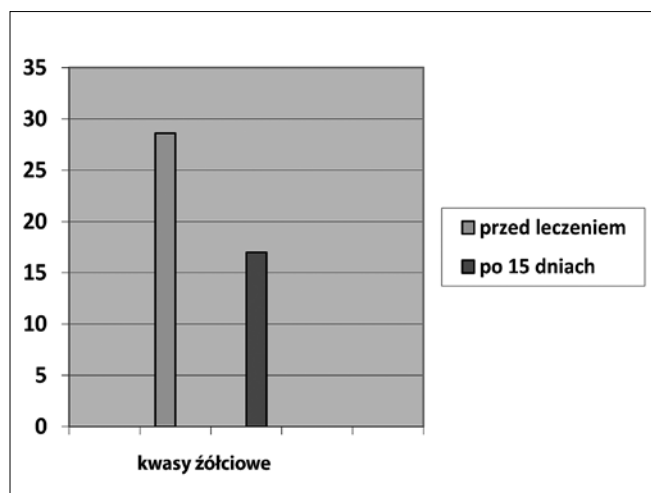
Średnie stężenie ALP w U/L	Grupa badana	
	N	%
<120	5	13,2
121-150	7	18,4
151-200	10	26,3
201-250	11	28,9
>250	5	13,2
Ogółem:	38	100

Tabela V. Stężenia kwasów żółciowych po 15 dniach leczenia.

Średnie stężenia kwasów żółciowych w $\mu\text{mol/L}$	Badana grupa	
	N	%
<11	16	42,2
12-20	10	26,3
21-40	10	26,3
41-60	1	2,6
>60	1	2,6
Ogółem:	38	100



Rycina 1. Średnie wartości ALAT i AspAt oceniane w trakcie leczenia.



Rycina 2. Porównanie wartości średniej stężenia kwasów żółciowych przed leczeniem i po 15 dniach terapii.

Ponownej analizy ocenianych parametrów biochemicznych dokonano po 7 i 15 dniach od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Po 7 dniach leczenia zaobserwowano istotne ($p<0,01$) obniżenie średniego stężenia ALAT ($165\pm126,7\text{U/L}$) i AspAt ($85\pm59,62\text{U/L}$), natomiast średnie stężenie ALP nie uległo zmianie ($190\pm71,94\text{U/L}$).

Po 15 dniach leczenia średnie wartości ALAT i AspAt wynosiły odpowiednio $119\pm103,56\text{U/L}$ oraz $65\pm46,12\text{U/L}$ i były istotnie niższe od wartości obserwowanych przed leczeniem ($p<0,001$), ponownie nie zaobserwowano natomiast obniżania się aktywności ALP. Średnie stężenie ALP do końca obserwacji nie zmieniło się i po 15 dniach leczenia wynosiło $201\pm56,88\text{U/L}$. (Rycina 1).

Średnie stężenie kwasów żółciowych oznaczane po 15 dniach terapii osiągnęło zakres wartości prawidłowych ($<11\mu\text{mol/L}$) w 42,2% przypadków. Stężenie średnie kwasów żółciowych uzyskane po 15 dniach leczenia ($17\pm15\mu\text{mol/L}$) było istotnie niższe od średniej wartości stężenia kwasów żółciowych uzyskanego przed leczeniem ($p<0,01$). (Tabela V, rycina 2).

Dyskusja

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych jest najczęstszym schorzeniem wątroby specyficznym dla ciąży. Charakteryzuje ją dotkliwy świąd skóry, jedynie w 10% przypadków występuje żółtaczka, która rozwija się w przebiegu 1-4 tygodni od wystąpienia świądu. Wśród badanych kobiet nie zaobserwowano zażółcenia powłok skórnych w związku z prawidłowymi stężeniami bilirubiny w surowicy krwi – uzyskane wartości nie przekraczały wartości referencyjnych. Według wielu autorów stężenia bilirubiny w ciążach powikłanych cholestazą często wykazują jedynie mierny wzrost [11]. W surowicy krwi ciężarnych z cholestazą obserwuje się podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej (w około 70%) [1, 4]. W naszych badaniach miało to miejsce aż u 91% badanych kobiet.

Obserwowany jest również wzrost aktywności aminotransferaz- asparaginianowej i alaninowej, co wraz ze wzrostem stężenia kwasów żółciowych jest miarą uszkodzenia błon komórkowych hepatocytów [1, 3, 4].

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano istotnie wyższy wzrost aktywności ALAT (średnia wartość 262U/L) niż AspAt (średnia wartość 146U/L), co może świadczyć o wyższej specyficzności tego wskaźnika w cholestazie ciężarnych.

Średnie stężenia kwasów żółciowych w grupie badanych kobiet, przed wdrożeniem leczenia były znacząco wyższe od wartości referencyjnych.

W badaniach brytyjskich w około 30% przypadków cholestazy ciężarnych stwierdzono wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy w surowicy krwi, co jest związane z dysfunkcją białka transportowego hepatocyta, określanego jako MDR 3, a transportującego fosfatydylocholinę [4, 12]. Podwyższone wartości aktywności GGTP opisano także u kobiet polskich [13], co znalazło potwierdzenie w naszych badaniach. Średnia wartość GGTP przed leczeniem wynosiła 31,5U/L, choć podwyższoną aktywność enzymu obserwowano jedynie w 28,9% przypadków cholestazy ciężarnych.

Podczas terapii poddano analizie aktywności AspAt, AlAt, ALP, GGTP oraz stężenia kwasów żółciowych kontrolując powyższe wykładniki procesu chorobowego w 7, 15 dobie przyjmowania UDCA oraz preparatu Essentiale forte. W trakcie leczenia zaobserwowano istotne obniżenie wartości AlAt, AspAt, GGTP oraz kwasów żółciowych. Różnice pomiędzy pierwszym oznaczeniem a oznaczeniami wykonywanymi w 7 i 15 dobie były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Aktywność fosfatazy alkalicznej nie uległa w trakcie leczenia obniżeniu, pozostając u wszystkich badanych powyżej wartości referencyjnych do końca obserwacji, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy [14]. Większość autorów potwierdza proces normalizacji aktywności AlAt, AspAt, GGTP oraz kwasów żółciowych podczas leczenia farmakologicznego, jednak jest on szczególnie widoczny dopiero po 21 dniach leczenia [8, 11, 15].

W związku z krótszym okresem hospitalizacji pacjentek z cholestazą ciężarnych w przedstawionej pracy nie uwzględniono 21 doby leczenia. Jednakże znamienne obniżanie parametrów biochemicznych w trakcie leczenia, jak również całkowite wyeliminowanie świądu skóry u wszystkich pacjentek podczas 15 dni leczenia pozwala przypuszczać, że w badanej grupie również po 21 dobie doszło do normalizacji aktywności enzymów oraz stężenia kwasów żółciowych. Zastosowany sposób skojarzonego leczenia wydaje się być skuteczną metodą leczenia cholestazy wewnątrzwątrobowej.

11. Jaroszewicz W. Choroby wątroby w przebiegu ciąży. *Gastroenterol Pol.* 2002, 9, 59-65.
12. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol.* 2002, 1, 20-28.
13. Czajkowski K, Wójcicka-Jagodzińska J, Romejko E, [i wsp.]. Wartość diagnostyczna oznaczania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), kinazy kreatynowej (CK), glutamylotransferazy (GGT) podczas wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 791-796.
14. Binder T, Zima T, Vitek L. Biochemical parameters of the intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ceska Gynecol.* 2007, 72, 90-94.
15. Celińska A. Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych. *Nowa Med.* 2000, 7, 45-48.

Piśmiennictwo

1. Lammert F, Marschall H, Glantz A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000, 33, 1012-1021.
2. Castano G, Lucangiolli S, Sookoian S, [et al.]. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci.* 2006, 110, 459-465.
3. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002, 57, 47-52.
4. Millkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, [et al.]. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003, 18, 1283-1286.
5. Kondrackiene J, Kupcinskis L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008, 14, 5781-5788.
6. Riely C, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2004, 8, 167-176.
7. Diaferia A, Nicastrì P, Tartagni M, [et al.]. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996, 52, 133-140.
8. Kiluk A, Romanowski J, Stasiewicz J. Kwas ursodeoksycholowy w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. *Probl Lek.* 2001, 41, 369-373.
9. Marciniak B, Pietras G, Leszczyska-Gorzelak B, [i wsp.]. Wykorzystanie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu cholestazy ciężarnych. *Klin Perinat Ginekol.* 2004, 40, 60-63.
10. Rajtar-Cynke G. Farmakologia. Lublin: Czelej, 2002.