

TĚHOTENSKÁ CHOLESTATICKÁ HEPATÓZA – DOPORUČENÝ POSTUP Intrahepatic cholestasis of pregnancy – ICP

Autor

T. Binder

Revize doporučeného postupu 2014

T. Binder, M. Procházka

Oponenti

Výbor Sekce perinatální medicíny ČGPS ČLS JEP

Výbor České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP

Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 21. 3. 2014.

Definice

Jde o onemocnění vyskytující se ve II. a III. trimestru těhotenství, jehož typickým klinickým projevem je úporné svědění kůže.

Etiopatogeneze

Přes intenzivní výzkum není příčina dosud známa. Předpokládá se souvislost s působením estrogenů a metabolitů progesteronu na jaterní buňku u geneticky predisponovaných osob (poruchy funkce kanalikulárních přenašečů žlučových kyselin). Na expresi poruchy mohou mít vliv i faktory zevního prostředí (vyšší incidence onemocnění ve Skandinávii a Chile).

Diferenciální diagnóza

Infekční hepatitidy a jiné virové infekce, toxické poškození jater, preeklampsie, HELLP syndrom, akutní steatóza jater.

Klinické projevy u matky

Pruritus se objevuje na dlaních a ploskách chodidel, ale může postihnout i jiné partie těla, zhoršuje se navečer. Dyskomfort způsobený pruritem vede k narušení spánku, zvýšené únavě až k psychické alteraci. Po porodu dochází k rychlému ústupu obtíží a normalizaci laboratorních nálezů. Asi u 20 % pacientek se může objevit subikterus. Těhotná není ohrožena jaterním selháním.

Rizika pro plod

Kyselina cholová a chenodeoxycholová procházejí placentární bariérou a působí toxicky na plod (svým negativně chronotropním účinkem mohou vyvolat arytmiu až srdeční zástavu plodu), placentu i myometrium.

Plod je ohrožen:

- aspirací mekonie zkalené plodové vody,
- předčasným porodem,
- intrauterinní tísni,
- náhlou intrauterinní smrtí plodu

PRACOVNÍŠTĚ S RUTINNĚ DOSTUPNÝM VYŠETŘENÍM ŽLUČOVÝCH KYSELIN

Laboratorní nález

Pro ICP je typické zvýšení jaterních transamináz (AST, ALT), alkalické fosfatázy a žlučových kyselin v séru matky. Může být zvýšená i hladina bilirubinu.

Pro potvrzení diagnózy ICP je **nejcitlivější metodou vyšetření sérové hladiny žlučových kyselin**. Hodnoty > 6 $\mu\text{mol/l}$ potvrzují diagnózu.

Jako bezpečná sérová hladina žlučových kyselin pro další pokračování těhotenství se uvádí hodnota do 40 $\mu\text{mol/l}$.

Management těhotenství a porodu

I. LEHKÉ FORMY ICP

(sérové hodnoty jaterních transamináz nepřesahují 3 $\mu\text{kat/l}$, lehce zvýšené hladiny žlučových kyselin < 30 $\mu\text{mol/l}$, intermitentní pruritus)

1. Termínová gravidita

Tato forma onemocnění je v ČR nejčastější, větší se manifestuje a je diagnostikována po 38. gestačním týdnu. Tyto případy nevyžadují léčbu. Těhotenství šetrně směřujeme k porodu.

2. ICP v průběhu těhotenství:

zahajujeme léčbu, jejímž cílem je dosažení bezpečné maturity plodu.

Léčba:

- těhotnou ponecháváme v ambulantní péči;
- doporučíme pracovní neschopnost, jaterní šetrící dietu, tělesné šetření;
- kauzálním lékem ICP je **kyselina ursodeoxycholová - UDCA** (Ursosan, Ursofalk) 2× 250 mg/24 hodin p.o.;
- pruritus, zvláště na začátku léčby, můžeme ovlivnit podáváním cholestyraminu nebo antihistaminik, jejich efekt je však sporný;
- hepatoprotektiva nikterak neovlivňují průběh onemocnění a klinické příznaky. Funkce jater není nemocí ovlivněna. Jejich podávání je metodou volby, není primárně nezbytné.

Laboratoř: kontrolujeme v nejdéle 14denních intervalech s ohledem na symptomy onemocnění.

Stav plodu monitorujeme pomocí CTG 1× týdně, UZ (event. flowmetrie) 1× za 14 dnů.

Porod: je doporučeno ukončit těhotenství po 37. dokončeném gestačním týdnu s ohledem na vývoj onemocnění. Indukce prostaglandiny je možná.

II. ZÁVAŽNÁ FORMA ICP

(sérové hodnoty jaterních transamináz přesahují 3 μ kat/l, žlučové kyseliny > 30 μ mol/l, středně těžký až těžký pruritus)

1. Těhotenství starší než 36 t.g.

Těhotenství je doporučeno ukončit. Způsob porodu je závislý na těhotenském nálezu a stavu plodu.

2. Těhotenství v nízkých gestačních týdnech

Pacientky překládáme do perinatologického centra na jednotku intenzivní perinatologické péče.

Léčba:

- hospitalizace;
- zahajujeme intenzivní terapii. Podáváme UDCA (Ursosan, Ursofalk) v dávce 3× 250 až 500 mg/24 hodin per os;

- v léčbě je možné přidat SAME (S-adenosyl-L-metionin - Transmetil), který podáváme denně v dlouhotrvající (6 hodin) infuzi v dávce maximálně 2× 500 mg/24 hod. po 2 týdny;
- udržovací léčba UDCA 2× 500 mg/24 hodin p.o., SAME 2× 500 mg p.o. (SAME podáváme vždy v kombinaci s UDCA, monoterapie není účinná).

Laboratorní kontroly: opakujeme podle dynamiky vývoje onemocnění, obvykle 2× týdně, při extrémních hodnotách ALT, AST a žlučových kyselin denně.

Stav plodu: monitorujeme pomocí CTG 1× denně, podle potřeby i vícekrát. Ultrazvukové kontroly včetně flowmetrie, popřípadě stanovení skóre biofyzikálního profilu provádíme nejdéle 1× za 2 týdny.

Cave: Podávání betamimetik při známkách hrozičího předčasného porodu je kontraindikováno!

Porod:

- není-li dostatečná odezva na léčbu do 2 týdnů a hodnoty transamináz neklesají pod 8 μ kat/l a přetrvávají vysoké hladiny žlučových kyselin (> 40 μ mol/l), je lépe těhotenství, bez ohledu na maturitu plodu, ukončit;
- pokud při intenzivní léčbě dochází k dalšímu zhoršení laboratorních a klinických projevů onemocnění nebo se objevují známky ohrožení plodu „in utero“, je nutné těhotenství ukončit neprodleně;
- žádná z rutinně používaných metod sledování stavu plodu in utero nedokáže predikovat jeho náhlou intrauterinní smrt;
- včas podáváme kortikoidy k urychlení maturace plic plodu. Způsob porodu je volen podle vaginálního nálezu a aktuálního stavu plodu;
- porody kontinuálně monitorujeme;
- i když dosáhneme léčbou remise onemocnění, je doporučeno těhotenství po dokončeném 37. gestačním týdnu ukončit.

PRACoviŠTĚ S RUTINNĚ NEDOSTUPNÝM VYŠETŘENÍM ŽLUČOVÝCH KYSELIN

Stanovení diagnózy: elevace jaterních transamináz v séru těhotné spolu s klinickým příznakem svědění ve druhé polovině těhotenství je možné pokládat za potvrzení diagnózy ICP.

Laboratorní kontroly, léčba, management těhotenství, termínování a vedení porodu se neliší, řídí se hodnotami a dynamikou jaterních

transamináz v séru těhotné a gestačním stářím plodu.

V indikovaných případech po předchozí telefonické konzultaci je možné požádat o vyšetření Hepatologickou laboratoř Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN, Na Bojišti 3, Praha 2 (tel. 224 964 203). Vyšetření se provádí v úterý a čtvrtek. Odebírá se jedna (žlutá) zkumavka krve, 8,5 ml, pacientka musí být 8 hodin lačná.

Literatura

1. **Bacq, Y., Sentilhes, L., Reyes, HB., et al.** Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2012, 143(6), p. 1492–1501.
2. **Binder, T., Salaj, P., Zima, T., Vitek, L.** Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*, 2006, 34, p. 383–391.
3. **Joutsiniemi, T., Timonen, S., Leino, R., et al.** Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, Aug 27 [Epub ahead of print].
4. **Roncaglia, N., Locatelli, A., Arreghini, A., et al.** A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*, 2004, 111(1), p. 17–21.
5. **Suri, V., Jain, R., Aggarwal, N., et al.** Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(6), p. 1419–1424.