

## Tokoliza w porodzie przedwczesnym

### Sytuacja kliniczna

Ciężarna, wieloródka, lat 29, w 32. tygodniu ciąży zgłosiła się do lekarza prowadzącego z powodu regularnej czynności skurczowej. Przebieg poprzedniej ciąży przed 5 laty prawidłowy, zakończony porodem samoistnym w 37. tygodniu ciąży; noworodek płci męskiej, donoszony, urodzony w stanie dobrym. W okresie poprzedzającym obecną ciążę u pacjentki wystąpiły zaburzenia rytmu w czynności serca leczone farmakologicznie. Na początku obecnej ciąży stan kardiologiczny pacjentki wyrównany, niewymagający dalszej terapii.

W badaniu ginekologicznym stwierdzono wielkość macicy odpowiadająca tygodniowi ciąży, napięcie mięśnia macicy w czasie badania wyraźnie wzmożone, część pochwowa znacznie skrócona długości 1,5 cm, ujście zewnętrzne i wewnętrzne rozwarłe na 1-1,5 cm. Ze względu na objawy zagrażającego porodu przedwczesnego ciężarną skierowano do oddziału położniczo-ginekologicznego.

Po przyjęciu do szpitala i wykonaniu podstawowych badań (badanie położnicze, laboratoryjne) oraz ocenie biofizycznej płodu (USG, KTG) potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie. Ciężarnej zaproponowano podanie glikokortykosteroidów celem indukcji dojrzewania układu oddechowego oraz rozpoczęcie tokolizy. Który z niżej wymienionych leków nie powinien być uwzględniony w proponowanej tokolizie?

### Odpowiedzi

- 1. Atosiban
- 2. Nifedypina
- 3. Fenoterol, ritodrina
- 4. Siarczan magnezu

### Uzasadnienie

Poród przedwczesny jest największym czynnikiem ryzyka zachorowalności i umieralności okołoporodowej. Chociaż jego częstość w niektórych regionach świata nieznacznie się obniżyła, to jednak nadal stanowi powikłanie około 5-12% ciąż (w Polsce około 6-7%); czynnikiem różnicującym częstość jest przede wszystkim kondycja ekonomiczna regionu. Etiologia porodu przedwczesnego jest niezwykle złożona, nie do końca poznana, co stanowi istotne utrudnienie w prowadzeniu ukierunkowanej profilaktyki. W terapii zagrażającego porodu przedwczesnego stosuje się szereg leków takich jak blokery kanału wapnio-

wego (nifedypina, siarczan magnezu), antagoniści oksytocyny (atosiban), inhibitory syntezy prostaglandyn (indometacyna), progesteron, donory tlenu azotu oraz agoniści receptorów beta (fenoterol, terbutalin, salbutanol, ritodrina). W większości ośrodków celem terapii jest przedłużenie ciąży co najmniej o okres pozwalający na uzyskanie efektu glikokortykosteroidów podanych w celu dojrzewiania układu oddechowego płodu. Efektywność tych leków jest podobna niemniej objawy niepożądane oraz przeciwwskazania do ich stosowania są różnicowane. Optymalny lek tokolityczny powinien skutecznie odraczać wystąpienie porodu i jednocześnie charakteryzować się minimalnym działaniem niepożądanym; żaden ze stosowanych obecnie leków nie spełnia tych warunków [1-3].

Beta-mimetyki aktywują cyklazę adenylową, wynikiem czego jest powstawanie 3',5-cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), który obniża aktywność kinazy lekkiego łańcucha miozyny. Aktywność ta jest obniżana przez fosforylację kinazy lekkiego łańcucha miozyny oraz zmniejszenia stężenia wapnia w komórce na drodze jego przesunięcia do retikulum sarkoplazmatycznego.

Beta-mimetyki stymulują receptory beta-adrenergiczne co może wywołać palpacje, drżenia, nudności, wymioty, bóle głowy, bóle w klatce piersiowej, skrócony oddech, niepokój, niemiarywość w czynności serca oraz niedokrwienie mięśnia sercowego. Efektem ich zastosowania mogą być pewne zmiany o charakterze biochemicznym, takie jak zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi oraz hipokaliemia [4]. W grupie ciężarnych obciążonych zaburzeniami w układzie krążenia ryzyko tych objawów ubocznych jest istotnie wyższe. Skrajnym powikłaniem w tej grupie ciężarnych jest obrzęk płuc, który może zakończyć się zgonem ciężarnej. W związku z powyższymi wymienionymi objawami ubocznymi podawanie betamimetyków jest przeciwwskazane między innymi w grupie kobiet z zaburzeniami w układzie krążenia, z niskimi wartościami potasu w surowicy krwi oraz zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej. Przed rozpoczęciem terapii beta-mimetykami u wszystkich ciężarnych należy wykonać badanie elektrokardiograficzne.

Również u płodu terapia beta-mimetykami może wywołać tachykardię.

Skuteczność leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego oceniana była w różnych badaniach. Metaanalizę tych badań przeprowadzili Anotayanonth i wsp. [5], uwzględniając w niej 17 randomizowanych badań, które

*Autorzy opracowania:*

**Jarosław Kalinka** – Klinika Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Grzegorz H. Bręborowicz** – Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

objęły 1320 ciężarnych. W metaanalizie tej porównano efekt beta-mimetyków w stosunku do *placebo*. Częstość porodów w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia istotnie się obniżyła w stosunku do placebo (0,63; CI:0,53-075), natomiast nie różniła się istotnie w okresie 7 dni od początku terapii. Nie wykazano korzystnego wpływu leczenia betamimetykami na umieralność okołoporodową, częstość zgonów noworodków oraz częstość wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania. Podkreśla się, że korzystny efekt na początku terapii beta-mimetykami w aspekcie wyhamowania czynności skurczowej mięśnia macicy pozwala na przeprowadzenie stymulacji dojrzewania układu oddechowego płodu oraz przekazanie ciężarnej, o ile jest to konieczne, na wyższy poziom opieki perinatalnej.

## Piśmiennictwo

- [1] Kalinka J., Bitner A. (2012) *Poród przedwczesny*. [W:] *Położnictwo* tom 2, *Medycyna matczyno-płodowa*. Red. G.H. Bręborowicz, PZWL Warszawa, 19-41.
- [2] Czajka R. (2010) *Poród przedwczesny*. [W:] *Ciąża wysokiego ryzyka*. Red. G.H. Bręborowicz, OWN, Poznań, 121-135.
- [3] Schleussner E. (2013) *The prevention, diagnosis and treatment of premature labor*. *Dtsch. Arztebl.* 110 (13), 227-236.
- [4] Roel de Heus, Mol B.M., Erwich J-J.H.M. et al. (2009) *Adverse reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study*. *BMJ* 338, B744.
- [5] Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S. (2004) *Betamimetics for inhibiting preterm labour*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, CD004352.

## Ciąża bliźniacza jednoowodniowa (JO)

### Sytuacja kliniczna

26-letnia kobieta, aktualnie w powstającej spontanicznie ciąży drugiej. Poprzednia ciąża zakończyła się w 40. tygodniu porodem drogami natury i urodzeniem zdrowego noworodka (Apgar 10) płci męskiej o ciężarze 3850 g. Przeprowadzone w 11. tygodniu obecnej ciąży rutynowe badanie USG wykazało obecność ciąży bliźniaczej jednoowodniowej (pojedynczy dysk łożyska, brak przegrody rozdzielającej, ta sama objętość płynu owodniowego w otoczeniu obu płodów, dwa pęcherzyki żółtkowe w tej samej przestrzeni pozaembrionalnej). Badanie USG wykonane w 13. i 20. tygodniu ciąży wykazało u obu bliźniąt prawidłową budowę anatomiczną i niezaburzony rozwój. Badanie położnicze przeprowadzone w 20. tygodniu ciąży bez odchylenia od normy. W badaniach laboratoryjnych poza miernego stopnia niedokrwistością (Hb 10g%) innych odchylenia od normy nie stwierdzono. Zlecono kolejną wizytę w gabinecie ginekologicznym za 2 tygodnie z USG oceną wzrastania płodów, objętością płynu owodniowego i oceną przepływu krwi metodą Dopplera w naczyniach pępowinowych i wewnątrzpłodowych.

### Odpowiedzi

- 1. Dalsza obserwacja w warunkach ambulatoryjnych co 2 tygodnie pod kontrolą badań USG i laboratoryjnych, hospitalizacja po 37. tygodniu ciąży.
- 2. Hospitalizacja od 22. tygodnia ciąży, kontrola stanu płodu i zakończenie ciąży cięciem cesarskim w przypadku wystąpienia powikłań.
- 3. Hospitalizacja i kontynuacja ciąży do terminu porodu pod kontrolą badań USG i laboratoryjnych.
- 4. **Hospitalizacja ciągła począwszy od 26-27. tygodnia trwania ciąży, ściśle monitorowanie stanu płodów (ocena ruchów płodów, codzienne badanie KTG, badanie USG przynajmniej 1 raz w tygodniu), podanie sterydów, natychmiastowe rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego w przypadku pojawienia się wykładników zagrożenia płodu lub płodów, elektywne cięcie cesarskie w 34. tygodniu ciąży w ośrodku III stopnia referencyjności.**

### Uzasadnienie

Ciąża bliźniacza jednoowodniowa zaliczana jest do ciąż obarczonych najwyższym stopniem ryzyka wystą-

pienia powikłań w ich przebiegu. Odsetek umieralności okołoporodowej płodów i noworodków wynosi tu od 28% do 60%. Spowodowane jest to przede wszystkim wystąpieniem następujących czynników:

- 1) powikłań pępowinowych – w ponad 70% przypadków:
  - zapętlenia i zawężenia sznurów między sobą – 70%,
  - okręcenia pępowiny jednego z płodów dookoła pępowiny, tułowia i/lub części drobnych drugiego płodu – 21,7%,
  - wypadnięcie sznura pępowinowego płodu B przed częścią przodującą płodu A – 21,4%,
- 2) wcześniactwa – w około 70%,
- 3) wad rozwojowych – 20%,
- 4) powikłań charakterystycznych dla ciąż JK (TTTS, TRAP),
- 5) powikłań charakterystycznych dla ciąż JO (płody niecałkowicie rozdzielone, płody pasożytujące zewnętrznie),
- 6) zakleszczenia płodów.

Powikłaniem charakterystycznym wyłącznie dla ciąży JO jest kolizja sznurów pępowinowych doprowadzająca często do podwójnego, rzadziej pojedynczego zgonu bliźniąt. Przyjmuje się, że odsetek umieralności okołoporodowej bliźniąt JO wzrasta od 2% do 5% tygodniowo począwszy od 15. tygodnia ciąży. Ponadto, u bliźniąt które przeżyły, stwierdzano po porodzie wysoki (20-40%) odsetek zachorowalności poporodowej.

Dla bliźniąt JO 34. tydzień ciąży powinien być terminem porodu, ponieważ ryzyko zgonu płodu/płodów z powodu powikłań pępowinowych (zapętlenie, ucisk jednego płodu na sznur pępowinowy drugiego, ostra postać TTTS) przewyższa ryzyko powikłań spowodowane wcześniactwem.

Bliskie usytuowanie przyczepów pępowin do łożyska sprawia, że między płodami powstają połączenia naczyniowe o dużym przekroju światła. Konsekwencją tego może być ostra postać TTTS (gwałtowne skrwawienie się jednego z płodów „dawcy” do układu krążenia drugiego „biorcy”) i niespodziewany zgon okołoporodowy jednego lub obu płodów. Dlatego w tego rodzaju ciąży istnieją bezwzględne wskazania do jej zakończenia drogą elektynnego cięcia cesarskiego.

### Piśmiennictwo

- [1] Baxi L.V., Walsh C.A. (2010) *Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes*. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 23: 506-10.

*Autor opracowania:*

**Witold Malinowski** – Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

- [2] Bręborowicz G.H., Malinowski W., Ronin-Walknowska E. (2003) *Ciąża jednoowodniowa*. W. Malinowski, Z. Celewicz [W:] *Ciąża wielopłodowa*. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań.
- [3] Cordero L, Franco A, Joy S. (2006) *Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome*. J Perinatol. 26: 170-175.
- [4] Dias T., Mahsud-Dornan S., Bhide A., Papageorghiou A.T., Thilaganathan B. (2010) *Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies*. Ultrasound Obstet. Gynecol. 35: 201-14.
- [5] Dickinson J.E. (2005) *Monoamniotic twin pregnancy: a review of contemporary practice*. Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol. 45: 474-8.
- [6] Hack K., van Gemert M., Lopriore E., Schaap A., Eggink A., Elias S. et al. (2009) *Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome*. Placenta 30: 62-5.

## Nawracające utraty ciąży

### Sytuacja kliniczna

34-letnia pacjentka, która doświadczyła dwóch utrat ciąży w 12. i 13. tygodniu zgłosiła się do specjalistycznego ośrodka celem ustalenia przyczyny nawracających utrat ciąży. Samoistnie wykonała już wiele badań, między innymi badania stężenia hormonów (Prl, E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>), badania na obecność przeciwciał antykardiolipinowych, których nie potwierdzono, oraz badania w kierunku zakażeń wirusowych i bakteryjnych.

Z wywiadu wynika, że w rodzinie pacjentki występowały nagłe zgony w średnim wieku życia. Podczas badania przedmiotowego uwagę lekarza zwrócił kształt jamy macicy w obrazie ultrasonograficznym. Rozszerzając badanie ultrasonograficzne o projekcję 3D lekarz rozpoznał przegrodę macicy.

Jakie powinno być dalsze postępowanie?

### Odpowiedzi

- 1. Histeroskopia i wycięcie przegrody macicy
- 2. Badanie w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych
- 3. Badanie kariotypu pacjentki i jej męża/partnera
- 4. Badania w kierunku trombofilii wrodzonej

### Uzasadnienie

Należy wykonać wszystkie wymienione badania, ponieważ powtarzające się utraty ciąży mogą być wywołane dwoma i więcej czynnikami, np. przegrodą macicy i polimorfizmem 20210A genu protrombiny.

Częstość występowania dużych anomalii macicy u kobiet z nawracającymi utratami ciąży ocenia się na 3,2-6,9%. Do ostatecznego rozpoznania służą połączone: laparoscopia i histeroskopia, sonohisterografia oraz ultrasonografia 3D. Z danych literaturowych wiadomo, że szansa na pomyślny rozwój ciąży i urodzenie zdrowego dziecka istotnie zwiększa się po chirurgicznej korekcji wady i sięga 65-85%. Z drugiej jednak strony badania opublikowane przez Sugiyama-Ogasawara i wsp. w 2011 roku wykazały, że u 59,5% kobiet z macicą dwurożną lub z przegrodą pierwsza ciąża zakończyła się sukcesem, a skumulowany wskaźnik żywych urodzeń nie różnił się między kobietami z nieprawidłową i prawidłową macicą (75,0% v 85,5%). Brakuje jednak badań, które porównywałyby wskaźnik żywych urodzeń między kobietami, u których wykonano metroplastykę, a kobietami, które nie poddały się chirurgicznej korekcji wady macicy.

Utratę ciąży u kobiet z macicą dwurożną czy z przegrodą tłumaczy się zmniejszeniem jamy macicy, a także niewydolnością szyjki macicy. Inna teoria zakłada obecność w przegrodzie macicy tkanki włóknistej z niedostatecznym unaczynieniem, co ma negatywny wpływ na placentację. Jeszcze innym czynnikiem odpowiedzialnym za nawracające utraty ciąży ma być lokalne zaburzenie ekspresji międzybłonowego receptora VEGF (KDR i Flt-1) w endometrium pokrywającym przegrodę.

Jakkolwiek brak jest badań randomizowanych, oceniających wpływ chirurgicznej korekcji wady macicy na rozwój ciąży, to podkreśla się, że odsetek utraty ciąży u kobiet z nawracającymi poronieniami, które przeszły histeroskopową resekcję przegrody macicy, zmniejszył się z 87,5% do 44,4%.

W prawidłowej kwalifikacji do operacji może być pomocny stosunek wysokości defektu do długości pozostałej jamy macicy (D/C). Średnia wartość D/C u kobiet z poronieniami nawracającymi była istotnie wyższa niż u kobiet, które urodziły żywe dzieci (0,8332 v 0,4776). Niektórzy autorzy przyjmują, że wysoki stosunek D/C może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i zapowiadać kolejne poronienia.

Odnośnie kolejnych badań, to należy pamiętać, że podstawowy pakiet badań, a więc taki, który powinno się oferować pacjentce z nawracającymi utratami ciąży (według rekomendacji różnych towarzystw naukowych), obejmuje poza oceną jamy macicy, badania genetyczne oraz badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych,

Wprawdzie pacjentka badała już przeciwciała antykardiolipinowe, jednak według ostatnich zaleceń z Sydney z 2005 roku konieczne jest uzupełnienie badań w kierunku obecności przeciwciał przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I i antykoagulantu tocznia.

Oznaczenie tylko jednego rodzaju przeciwciał prowadzi do niedodiagnozowania zespołu antyfosfolipidowego, chociaż należy przyznać, że najbardziej związanymi zarówno z wczesnymi, jak i późnymi poronieniami nawracającymi są przeciwciała antykardiolipinowe. Warto jednak podkreślić, że wdrożenie profilaktyki farmakologicznej w kolejnej ciąży jest uzasadnione tylko przy średnich i wysokich mianach przeciwciał antyfosfolipidowych potwierdzonych po przynajmniej 12 tygodniach w drugim oznaczeniu.

Mimo iż badanie w kierunku trombofilii wrodzonej nie należy do badań wymaganych u par z nawracającymi poronieniami, to wywiad ogólny u omawianej pacjentki to badanie narzuca. Można bowiem przypuszczać, że wczes-

*Autorka opracowania:*

**Jana Skrzypczak** – Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ne, nagle zgony w rodzinie były uwarunkowane udarem czy zawałem serca, co może mieć przyczynowy związek z wrodzonymi defektami układu krzepnięcia.

Wskazane jest więc wykonać badanie w kierunku nosicielstwa mutacji czynnika V Leiden, polimorfizmu genu 20210A protrombiny, poziomu białka S i C oraz antytrombiny.

Dotychczas nie ustalono jednoznacznych zasad postępowania podczas ciąży i porożu u kobiet z wrodzoną trombofilią. Podczas gdy nie ma wątpliwości co do korzyści przeciwzakrzepowego leczenia w ciąży kobiet z trombofilią wrodzoną i przebytą już zakrzepicą, to wybór właściwej metody leczenia kobiet z izolowaną wadą w postaci mutacji czynnika V Leiden czy genu protrombiny jest znacznie trudniejszy.

Z pewnością leczenia przez cały okres ciąży i porożu wymagają pacjentki ze złożonymi wadami genetycznymi w zakresie krzepnięcia, homozygoty czynnika V Leiden lub protrombiny G20210A, pacjentki z niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S, a także pacjentki z rodzinnym występowaniem zaburzeń związanych z trombofilią.

Czy po dwóch poronieniach należy oznaczać kariotyp pary, która doświadczyła tych niepowodzeń? Standardowe postępowanie u par z niepowodzeniami rozrodu obejmuje konsultację genetyczną oraz wykonanie badania kariotypu obojga partnerów na podstawie hodowli limfocytów krwi obwodowej. Badanie to umożliwia identyfikację ewentualnego nosicielstwa aberracji chromosomowej przez któregoś z partnerów i pozwala wnioskować o możliwym związku z poronieniami. Ale rekomendacje brytyjskie zalecają badanie kariotypu pary dopiero wówczas, gdy w materiale z poronienia jest rozpoznana nie zrównoważona translokacja. Należy dodać, że genetyczne badania zarodka/kosmówki są tam wykonywane począwszy od 3. poronienia.

Nosicielstwo aberracji chromosomowej identyfikuje parę podwyższonego ryzyka genetycznego zagrożoną poronieniem czy urodzeniem dziecka z wadami wrodzonymi, ale szansa posiadania przez tę parę zdrowego dziecka jest niewiele mniejsza niż przez rodziców niebędących nosicielami wad genetycznych.

Na końcu pragnę przypomnieć definicję poronień nawracających – są to trzy lub więcej następujące po sobie poronienia poniżej 10. tygodnia ciąży lub dwa lub więcej następujące po sobie poronienia powyżej 10. tygodnia ciąży.

Znajomość prawidłowej terminologii i doskonalenie określeń dotyczących wczesnej ciąży jest istotne w podnoszeniu standardów opieki.

### Piśmiennictwo

- [1] Stephenson M. (2006) *Management of recurrent early pregnancy loss*. J. Reprod. Med. 51: 303-10.
- [2] Christiansen O. (2011) *Epidemiologia nawracających poronień*. [W:] Skrzypczak J., red. *Poronienia nawracające*. PZWL, p. 35-55.
- [3] Dawood F., Farguharson R., Stephenson M. (2010) *Investigation of recurrent miscarriage*. [W:] Farguharson R., Stephenson M., red. *Early Pregnancy*. Cambridge University Press.
- [4] ASRM. *Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil. Steril. 2012;98:1103-11.
- [5] Saravelos S, Cocksedge K, Li T. (2008) *Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal*. Hum. Reprod. Update 14(5): 415-429.
- [6] Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K., Suzumori N., Mizutani E. (2011) *Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss*. Semin. Reprod. Med. 29: 514-21.
- [7] ACOG. *Antiphospholipid syndrome*. ACOG Practice Bulletin. 2011; No.118.

## Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych

### Sytuacja kliniczna

Ciężarna, lat 31, aktualnie w ciąży drugiej, w 35. tygodniu jej trwania, przyjęta z powodu nasilającego się od kilku dni świądu całego ciała, uczucia rozbicia, osłabionych ruchów płodu. W poprzedniej ciąży zgon wewnątrzmaciczny płodu w 37. tygodniu ciąży poprzedzony podobnymi objawami i rozpoznaniem cholestazy ciążyowej.

Przebieg obecnej ciąży dotychczas bez powikłań. Od kilku dni świąd dłoni i stóp, aktualnie uogólniony.

W badaniu położniczym: położenie płodu podłużne główkowe, w badaniu zestawionym: szyjka długości 2 cm, miękka, w osi pochwy, ujście zewnętrzne i kanał drożny na 2 cm; w badaniu USG: płód o prawidłowej morfologii, przewidywana masa płodu 2700 g, łożysko – II stopień dojrzałości wg Granumma, AFI – 6 cm; w KTG: czynność podstawowa – 145 u/min, oscylacja falująca, obecne akceleracje, brak deceleracji; w badaniach dopplerowskich – bez cech zaburzeń przepływów krwi w tętnicy pępowinowej i tętnicy środkowej mózgu oraz w przewodzie żylnym; w badaniach laboratoryjnych z odchyłen stwierdzono: podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (ALAT 188 IU/ml, ASPAT – 156 IU/ml, GGTP – 45 U/l) stężenie kwasów żółciowych (BAs) – 48  $\mu\text{mol/l}$ .

Postawiono rozpoznanie cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych.

Zaproponuj właściwe postępowanie.

### Odpowiedzi

- 1. Hospitalizacja i kontynuacja ciąży do terminu porodu pod kontrolą badań laboratoryjnych, USG i KTG, leczenie UDCA (kwas ursodeoksycholowy)
- 2. Hospitalizacja, kontrola stanu płodu i zakończenie ciąży elektrywnym cięciem cesarskim w 37. tygodniu ciąży.
- 3. **Hospitalizacja, podanie sterydów (stymulacja dojrzewania płuc płodu), kontrola stanu płodu i indukcja porodu drogami natury po 48 godzinach od podania KS.**
- 4. Obserwacja w warunkach ambulatoryjnych pod kontrolą badań laboratoryjnych, USG i KTG, leczenie UDCA (kwas ursodeoksycholowy), hospitalizacja po 37. tygodniu ciąży.

### Uzasadnienie

Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych (ChW) jest najczęstszym schorzeniem wątroby związanym z ciążą,

charakteryzującym się obecnością świądu, pojawiającego się w drugiej połowie ciąży, a zwłaszcza w jej III trymestrze z towarzyszącymi nieprawidłowymi wynikami biochemicznych testów funkcji wątroby (ALAT, ASPAT, GGTP) oraz podwyższeniem ( $>10 \mu\text{mol/l}$ ) stężenia BAs (kwas żółciowe). Dotyczy 1-2% ciężarnych; ustępuje po porodzie, lecz ujawnia się często w kolejnych ciążach, przybierając bardziej nasiloną postać.

Etiologia ChW jest wieloczynnikowa z udziałem zaburzeń hormonalnych, genetycznych i środowiskowych. ChW stanowi problem medyczny przede wszystkim ze względu na podwyższone ryzyko zachorowalności okołoporodowej, a najpoważniejszym i niemożliwym do przewidzenia powikłaniem jest zgon wewnątrzmaciczny płodu, który dotyczy 0,44,1%, a nawet 7% ciężarnych z ChW.

Ryzyko działań niepożądanych na płód rośnie wraz ze wzrostem stężenia BAs we krwi matki (szczególnie jeśli przekracza 40  $\mu\text{mol/l}$ ), a także wystąpienie ich związane jest ze znacznym podwyższeniem stężenia BAs lub ich toksycznych metabolitów w surowicy krwi płodu i w płynie owodniowym, co spowodowane jest odwróceniem transportu przezłożyskowego BAs (prawidłowo – od płodu do matki) i zwiększonym ich dopływem do płodu oraz upośledzeniem zdolności eliminowania płodowych BAs przez łożysko.

Kwasy żółciowe zwiększają ekspresję i wrażliwość receptorów oksytocynowych w mięśniach macicy, uszkadzają funkcje przewodzenia bodźców i kurczliwość kardiomiocytów płodowych (co może wywołać poważne zaburzenia rytmu, wiedące do zatrzymanie krążenia), indukują skurcz naczyń kosmków, co wiąże się z obniżeniem przepływu łożyskowo-płodowego i niedotlenieniem płodu, wywołują bezpośredni efekt toksyczny na naczynia sznura pępowinowego.

U noworodków matek z ChW stwierdza się 2,5 raza częstsze występowanie ZZO, ryzyko którego wzrasta w miarę wzrostu BAs we krwi płodowej. Wysokie stężenia BAs powodują zmiany w funkcji fosfolipazy 2, co powoduje zmniejszenie, a nawet brak aktywności surfaktantu w pęcherzykach płucnych, niezależnie od stopniach dojrzałości wynikającej z czasu trwania ciąży; niewykluczone jest także bezpośrednie chemiczne uszkodzenie nabłonka płuc przez BAs. Największe znaczenie rokownicze dla wystąpienia ZZO u noworodków matek z ChW ma czas trwania ciąży, stężenie BAs oraz czas, jaki upłynął od momentu rozpoznania choroby, co posłużyło do opracowania tzw.

*Autorzy opracowania:*

**Elżbieta Ronin-Walknowska** – Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin  
**Tomasz Płonka** – Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin

wskaźnika ryzyka ZZO, który może być przydatny w wyborze momentu zakończenia ciąży.

Należy pamiętać, że natężenie objawów przedmiotowych i podmiotowych u matki nie koreluje z rokowaniem dla płodu. Konwencjonalne monitorowanie płodu nie jest w stanie przewidzieć zgonu płodu w wyniku nagłej dekompensacji krążenia lub arytmii. W większości prezentowanych w piśmiennictwie przypadków zgonu wewnątrzmacicznego, wykonywane rutynowo badania KTG nie wykazywały nieprawidłowości nawet na kilka godzin przed zgonem. Śmierć płodu następuje najczęściej w i po 37. t.c., dlatego w ciężkich przypadkach (stężenie kwasów żółciowych  $\geq 40$  mmol/l) poród powinien się odbyć między 37-38 t.c. (Berghella).

Współczesne leczenie farmakologiczne opiera się na stosowaniu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), który likwiduje cholestazę przez stymulację wydalania z komórek wątrobowych hydrofobowych kwasów żółciowych, ich toksycznych metabolitów oraz szkodliwych metabolitów progesteronu: poprawia upośledzoną w tym zakresie funkcję wątroby przez wprowadzenie do błony kanalikowej hepatocytów białek transportowych regulowanych przez geny ABC (*ATP Binding Casette*). Poprawia także uszkodzony matczy-no-łożyskowy transport BAs.

## Piśmiennictwo

- [1] Ronin-Walknowska E. (2010) *Cholestaza ciężarnych – choroba niedoceniona. Przegląd piśmiennictwa*. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia t. 3, z. 3, 165-174.
- [2] Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych. *Gin. Pol.* 2012; 83: 713-717.
- [3] Bacq Y. (2011) *Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update*. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35: 182-193.
- [4] Saleh M., Abdo K. (2007) *Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey*. *BJOG* 114: 99-103.
- [5] Zecca E., De Luca D. i wsp. (2006) *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome*. *Pediatrics* 117(5): 1660-1672.
- [6] Zecca E., De Luca D. i wsp. (2008) *Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy*. *Early Hum. Dev.* 84: 337-341.
- [7] Berghella V. (2007) *Intrahepatic cholestasis of pregnancy [W:] Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines* Red. VBerghella Informa.

## Otyłość

Do Oddziału Porodowego zgłosiła się wieloródka, lat 37, w 40. tygodniu ciąży z powodu rozpoczynającego się porodu. Przebieg poprzednich ciąż prawidłowy, zakończony porodami samoistnymi o czasie. Przebieg obecnej ciąży prawidłowy pod kontrolą położnika; w czasie obecnej ciąży nie prowadzono żadnej terapii farmakologicznej. U pacjentki zwraca uwagę otyłość – obecnie BMI 41,2 (przed ciążą 33,5). Poród zakończył się samoistnie bez powikłań; stan noworodka i matki prawidłowy. Po porodzie u położnicy należy rozpocząć następujące postępowanie terapeutyczne:

- 1. Brak wskazań do jakiegokolwiek terapii
- 2. Profilaktyczne stosowanie antybiotyków przez 5 dni
- 3. **Profilaktyczne podawanie leków przeciwzakrzepowych przez 7 dni**
- 4. Podanie leków uterotonicznych

### Uzasadnienie

Nadwaga oraz otyłość należą do najbardziej istotnych problemów zdrowotnych zamożnych społeczeństw. Mimo że płodność w grupie kobiet z otyłością jest obniżona, to jednak coraz częściej są one pacjentkami w gabinetach położniczych. Jednym z potencjalnych powikłań w ciąży u kobiet z otyłością jest żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (ŻCZZ); jej ryzyko wzrasta około 5 razy w stosunku do nieciężarnych z prawidłową masą ciała. Czynniki ryzyka ŻCZZ mogą być związane zarówno z okresem poprzedzającym ciążę, jak i z przebiegiem ciąży (tabela 1).

Największe ryzyko wystąpienia ŻCZZ w czasie ciąży dotyczy okresu poporodowego. Wszystkie rekomendacje dotyczące zapobiegania ŻCZZ podkreślają konieczność dokładnej oceny ryzyka wystąpienia tego powikłania.

Tabela 1. Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u ciężarnych obecne przed ciążą oraz pojawiające się w trakcie ciąży [1]

Czynnik ryzyka	Skorygowany OR (95% PU) wystąpienia VTE
<b>Czynniki występujące przed ciążą</b>	
Wcześniejsza VTE	24,8 (17,1-36,0)
Trombofilia dziedziczna	
Niedobór antytrombiny	4,7 (1,3-17,0)
Czynnik V Leiden	
- postać homozygotyczna	34,4 (9,9-120,1)
- postać heterozygotyczna	8,3 (5,4-12,7)
Mutacja G20210A protrombiny	
- postać homozygotyczna	26,4 (1,2-559,3)
- postać heterozygotyczna	6,8 (2,5-18,8)
Niedobór białka C	4,8 (2,2-10,6)
Niedobór białka S	3,2 (1,5-6,9)
Choroby współistniejące	
Choroba serca matki	7,1 (6,2-8,3)
Toczeń rumieniowaty układowy	8,7 (5,8-13,0)
Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	6,7 (4,4-10,1)
Otyłość (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	5,3 (2,1-13,5)
Wiek > 35 lat	1,3 (1,0-1,7)
Żylaki	2,4 (1,04-5,4)
Liczba wcześniejszych ciąż > 20. tygodnia	
2	1,5 (1,1-1,9)
3 lub więcej	2,4 (1,8-3,1)
Palenie tytoniu (> 10 papierosów dziennie)	2,1 (1,3-3,4)
Zastosowanie metody wspomaganego rozrodu	4,3 (2,0-9,4)

Autorzy opracowania:

**Grzegorz H. Bręborowicz** – Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Jana Skrzypczak** – Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<b>Czynniki które ujawniły się w ciąży</b>	
Planowe niepowikłane cięcie cesarskie	1,3 (0,7-2,2)
Cięcie cesarskie wykonane w trybie pilnym	2,7 (1,8-4,1)
Unieruchomienie (≥1 tydzień ścisłego unieruchomienia w łóżku)	7,7 (3,2-19,0)
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥ 1000 ml krwi	4,1 (2,3-7,3)
Krwotok w okresie okołoporodowym z utratą ≥ 1000 ml krwi skojarzony z operacją	12,0 (3,9-36,9)
Przetoczenie krwi	7,6 (6,2-9,4)
Zakażenie po porodzie drogami natury	20,2 (6,4-63,5)
Zakażenie po cięciu cesarskim	6,2 (2,4-16,2)
Ciąża wielopłodowa	4,2 (2,3-7,3)
Ograniczenie wzrastania płodu	3,8 (1,4-10,2)
Stan przedrzucawkowy	3,1 (1,8-5,3)

Tabela 2 Profilaktyczne podawanie heparyn w okresie połogu:  
heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe [1]

Heparyna niefrakcjonowana	5000 - 10 000 j. podskónie co 12 h				
	masa ciała w kg				
Heapryny drobnocząsteczkowe	< 50	50-90	91-130	131-170	> 170
Enoksaparyna (Clexan)	20 mg/24 h	40 mg/24 h	60 mg/24 h	80 mg/24 h	0,6 mg/kg/24 h
Dalteparyna (Fragmin)	2500 j./24 h	5000 j./24 h	7500 j./24 h	10000 j./24 h	75 j./kg/24/ h

W analizie tej należy uwzględnić czynniki ryzyka oraz aktualną sytuację kliniczną. Rekomendacje RCOG zalecają rozważenie profilaktycznego podania heparyny przez 7 dni położnicom, u których występują dowolne dwa czynniki ryzyka, u kobiet z BMI powyżej 40 kg/m<sup>2</sup> lub u których wykonano cięcie cesarskie ze wskazań nagłych. Podobne stanowisko przedstawiają polskie rekomendacje opublikowane w 2012 roku.

W przedstawionej powyżej sytuacji klinicznej czynnikami ryzyka wystąpienia ŻCZZ są wiek pacjentki i rodność, ale przede wszystkim otyłość przed ciążą oraz wysoki BMI w trakcie porodu. Stąd profilaktyczne podanie heparyny przez 7 dni jest w pełni uzasadnione. Ze względu na występowanie kilku czynników ryzyka można w tej sytuacji rozważyć profilaktyczne podawanie heparyny do końca połogu (6 tygodni).

W profilaktyce ŻCZZ w połogu stosuje się heparyny niefrakcjonowane oraz drobnocząsteczkowe. Te ostatnie ze względu na ich profil farmakologiczny oraz bezpieczeństwo są częściej zalecane w dostępnych rekomendacjach.

## Piśmiennictwo

- [1] Bowman Z., Branch D.W. (2012) *Thromboprophylaxis in pregnancy*. Contemporary OB/GYN 57, 6, 46. (Ginekologia po Dyplomie wrzesień 2012, 22-32).
- [2] Zawilska K., Bała M.M., Błędowski P. i wsp. (2012) *Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update*. Pol. Arch. Med. Wew. 122, Suppl. 2, 3-74.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top guidelines no. 37a*. London; 2009; 1-35.
- [4] James A. (2011) Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin no. 123: *Thromboembolism in pregnancy*. Obstet. Gynecol. 118(3); 718-729.
- [5] Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. i wsp. (2012) American College of Chest Physicians. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 141 (2 suppl.): e691S-736S.