

# Těhotenská intrahepatální cholestáza

## Intrahepatic cholestasis of pregnancy

L. Kostka, L. Hruban, P. Morávková

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

**Souhrn:** **Cíl:** Cílem práce je shrnout aktuální vědecké informace se zaměřením na diagnostiku, management a léčbu těhotenské intrahepatální cholestázy dle dostupné literatury. **Metodika:** Literární zdroje byly vyhledávány pomocí databáze Web of Science, Scopus, Pubmed/Medline. **Závěr:** Pro diagnostiku těhotenské intrahepatální cholestázy, ale i správný management se jeví jako zcela zásadní hodnota žlučových kyselin z postprandiálního vyšetření séra těhotné. Postprandiální odběr umožňuje s vyšší pravděpodobností identifikaci pacientek s významně zvýšenou hladinou žlučových kyselin. Hodnoty žlučových kyselin  $> 100 \mu\text{mol/l}$  jsou zejména ve III. trimestru spojeny se signifikantním rizikem závažných komplikací, především intrauterinním úmrtím plodu. Kyselina ursodeoxycholová, léčivo první volby, dle dostupných dat nezlepšuje perinatální výsledky a má minimální efekt na pocit svědění u pacientek. Paušální podávání kyseliny ursodeoxycholové v léčbě těhotenské intrahepatální cholestázy je kontroverzní.

**Klíčová slova:** těhotenská intrahepatální cholestáza – žlučové kyseliny – kyselina ursodeoxycholová

**Summary:** **Objective:** The aim of this work is to summarize current scientific information focusing on the diagnosis, management, and treatment of intrahepatic cholestasis in pregnancy according to available literature. **Methodology:** Literature sources were searched using the Web of Science, Scopus, and PubMed/Medline databases. **Conclusion:** For the diagnosis and proper management of intrahepatic cholestasis of pregnancy, the postprandial serum bile acid value of the pregnant woman is crucial. Postprandial testing allows for a higher likelihood of identifying patients with significantly elevated bile acid levels. Bile acid values above  $100 \mu\text{mol/l}$ , especially in the 3<sup>rd</sup> trimester, are associated with a significant risk of severe complications, particularly intrauterine fetal death. Ursodeoxycholic acid, the first-line treatment, according to available data, does not improve perinatal outcomes and has minimal effect on the sensation of itching in patients. The routine administration of ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy is controversial.

**Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnancy – bile acids – ursodeoxycholic acid

### Úvod

Těhotenská intrahepatální cholestáza (ICP – intrahepatic cholestasis of pregnancy) je nejčastější jaterní onemocnění v těhotenství. Incidence v ČR je udávána okolo 0,86 % [1]. Typický je výskyt ve II. a III. trimestru, 80 % případů je diagnostikováno po 30. týdnu těhotenství [2]. Onemocnění je charakterizováno pruritem a zvýšenou hladinou žlučových kyselin (ŽK) vč. jaterních transamináz v krevním séru. ICP je spojováno s nepříznivým vlivem na perinatální výsledky, který souvisí především se zvýšeným rizikem předčasného porodu a zvýšeným rizikem intrauterinního úmrtí plodu (IUFD) [3].

Diagnóza ICP je dle současných českých doporučených postupů založena na výskytu pruritu a elevace celkové hladiny ŽK v krevním séru těhotné nalačno  $> 10 \mu\text{mol/l}$  [4]. V rámci terapie je doporučeno podávání kyseliny ursodeoxycholové (UDCA), případně doplněné o S-adenosyl-L-metionin (SAME) [4]. Stav plodu je posuzován pomocí kardiografie a pravidelných ultrazvukových vyšetření s omezenými možnostmi včasné predikce komplikací [4].

Cílem přehledového článku je shrnout aktuální vědecké informace se zaměřením na diagnostiku, management a léčbu ICP dle dostupné odborné literatury.

### Etiologie

Etiologie intrahepatální cholestázy (ICP) je multifaktoriální a není doposud dostatečně objasněna. Mezi nejčastěji uváděné příčiny patří hormonální vliv estrogenu, metabolitů progesteronu [5,6] a přítomnost genetické predispozice u těhotné ženy [5,7,8]. Asociaci mezi hormonálním působením a ICP dokládají výsledky retrospektivní studie na robustním souboru 870 tisíc těhotných. Z výsledků vyplývá, že podávání vaginálního progesteronu během II. a III. trimestru je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku ICP [6]. Dále se předpokládá, že zvýšená hladina estrogenu během těhotenství u některých těhotných žen může

podpořit manifestaci genetické dispozice pro vznik těhotenské cholestázy [9]. Přibližně u 25 % těhotných žen postižených ICP byly popsány heterozygotní mutace ve žlučových transportérech (ABCB4, ABCB11, ATP8B1), které se podílejí na těhotenské cholestáze [10,11]. U pacientek s ICP byla popsána snížená placentární exprese transportérů ŽK (OATP1A2, OATP1B3). Tato snížená exprese naznačuje možnou roli v patofyziologii ICP [8]. Další výzkumy naznačují, že placenta může fungovat nejen jako výměnné rozhraní mezi plodem a matkou, ale může také sloužit jako steroidogenní orgán schopný syntetizovat žlučové kyseliny [12,13].

### Diagnostika ICP

Diagnostika ICP je postavena na hlavním klinickém příznaku, kterým je svědění kůže, a na záhytu elevace celkové hladiny ŽK v krevním séru. Samotná elevace ŽK bez pruritu je vzácná [10]. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno vyloučit jiné jaterní onemocnění a pomýšlet na diagnózy, které mohou být provázeny podobnými klinickými příznaky a změnami laboratorních hodnot [3].

V současné době neexistuje shoda na tom, zda vyšetřovat hladinu ŽK nalačno nebo postprandiálně a jaká je diagnostická hladina ŽK v krevním séru. Americká Společnost pro mateřskou a fetální medicínu (SMFM) ve svém doporučení z roku 2021 udává diagnostickou hladinu pro ICP jako horní hranici normy celkové hladiny ŽK v krevním séru, nejčastěji se jedná o hladinu ŽK > 10 μmol/l [3]. S těmito závěry se shoduje i Americká asociace pro studium jaterních onemocnění (AASLD) ve svém doporučení z ledna roku 2021 [2].

Recentní studie z dubna roku 2022 uvádí výsledky u skupiny 612 těhotných žen bez ICP. Výsledkem bylo stanovení referenčního rozmezí pro vzorky odebrané nalačno (4,4–14,1 μmol/l) a 2 hod po jídle (4,7–20,2 μmol/l). Takto byla pro skupinu těhotných žen bez ICP stanovena horní hranice referenčního roz-

mezí hladiny ŽK 14 μmol/l pro vzorky odebrané nalačno a 20 μmol/l pro vzorky odebrané po jídle [14]. U těhotných žen byl také popsán diurnální cyklus hladiny ŽK v závislosti na čase a příjmu potravy. K výraznější postprandiální elevaci celkové hladiny ŽK dochází u těhotných žen s diagnostikovanou intrahepatální cholestázou, zejména pak u těžké ICP (ŽK > 40 μmol/l) [15]. Vrcholových koncentrací je dosaženo přibližně 60 min po jídle, kdy se hladina ŽK může až několikanásobně zvýšit, následně se opět vrací k původní hladině nalačno [15,16].

Vzhledem k tomu, že nepříznivé perinatální výsledky ICP jsou spojeny s vrcholovou koncentrací ŽK [17], má význam posuzovat závažnost intrahepatální cholestázy v graviditě na základě hodnocení hladiny ŽK nejen nalačno, ale především po jídle, kdy může dojít přechodně k výrazné elevaci hodnoty ŽK [15,16,18].

U postprandiálního odběru dosahuje senzitivita pro záchyt ICP > 90 %, zatímco senzitivita u lačného odběru dosahuje < 30 % u lehké ICP (ŽK < 40) a 9 % u těžké ICP (ŽK > 40). Z toho vyplývá alarmující skutečnost, že při odběrech nalačno není zachyceno až 90 % pacientek s těžkou ICP (ŽK > 40) [15].

Tyto poznatky reflektují doporučené postupy britské Královské společnosti pro porodnictví a gynekologii (RCOG) z června roku 2022, která uvádí kritéria pro stanovení diagnózy ICP u těhotné ženy při pruritu a postprandiální hladině ŽK ≥ 19 μmol/l [19], podobně jako některá další zahraniční doporučení [20,21].

U těhotných žen s příznaky svědění a fyziologickou hladinou ŽK v krevním séru je doporučeno odběry opakovat za 1–2 týdny [22]. Pro ICP je typická elevace jaterních enzymů, jako je ALT a AST, nicméně elevace jaterních enzymů není spojena se zhoršenými perinatálními výsledky. Po porodu dochází zpravidla k postupnému ústupu klinických obtíží i normalizaci jaterních testů [17].

### Mateřské komplikace související s ICP

Hlavním klinickým příznakem ICP u těhotné ženy je svědění, které může být generalizované nebo postihnout jednotlivé části těla, typicky dlaně rukou nebo plosky nohou. Svědění se často zhoršuje navečer a v noci a může vést k výrazné alteraci psychického stavu pacientky [23]. Intenzita svědění není závislá na hladině ŽK v krevním séru [24]. Ikterické projevy (tmavá moč, acholická stolice) jsou vzácné, nicméně samotná malabsorpce tuků může vést k hypovitaminóze vitamínu K s následným zvýšeným rizikem krvácení [25]. Z údajů z Cochranovy databáze z roku 2020 vyplývá, že u více než poloviny těhotných s ICP byla zaznamenána hypovitaminóza vitamínu K, nicméně 98,6 % rodiček mělo fyziologické koagulační parametry [25]. U pacientek s ICP je popisován zvýšený výskyt pre eklampsie a gestačního diabetu oproti skupině pacientek bez ICP [17,26,27]. U všech pacientek s diagnostikovanou intrahepatální cholestázou je doporučena kontrola jaterních enzymů s odstupem 6–12 týdnů po porodu. V případě zvýšených jaterních enzymů je doporučeno došetření a sledování žen s prodělanou ICP hepatologem s ohledem na prokázanou asociaci mezi ICP a vyšším rizikem rozvoje závažných jaterních onemocnění (žlučňíkové kameny, fibróza, cirhóza a nádorová onemocnění hepatobiliárního systému) v průběhu dalšího života ženy [28,29].

### Komplikace ICP ve vztahu k plodu

Nejzávažnější komplikací u plodu v souvislosti s intrahepatální cholestázou je náhlé intrauterinní úmrtí plodu (IUFD), dále je to zvýšené riziko předčasného porodu, mekoniem zkalená plodová voda a častější hospitalizace novorozenců na novorozenecké jednotce intenzivní péče (NJIP) [17,27].

Patofyziologie intrauterinního úmrtí nebyla doposud zcela objasněna. Z možných příčin je uváděn toxický účinek ŽK

na převodní srdeční systém plodu způsobující srdeční arytmií, která může vést až k závažné asfyxii plodu [30]. U pacientek s ICP byla prokázána pozitivní korelace mezi hladinou ŽK v krevním séru matky a plodu a mezi srdeční dysfunkcí plodu. Srdeční dysfunkce byla charakterizována zvýšenou koncentrací NT-proBNP (marker srdeční dysfunkce) v pupečnickové krvi a prodloužením PR intervalu na fetálním EKG. Dle studie z roku 2021 má léčba pomocí ursodeoxycholové kyseliny potenciál tento negativní vliv ŽK na srdce plodu částečně tlumit [31]. Jako další možný mechanismus bezprostředně ohrožující plod se jeví vazokonstrikční účinek žlučových kyselin (zejména kyseliny cholové) na placentární cévy, který může vést k akutní poruše perfuze placenty a s tím spojené asfyxii plodu [32].

Obava z intrauterinního úmrtí plodu je o to naléhavější při vědomí omezených možností predikce a včasného zachytu této fatální komplikace. Bylo popsáno několik případů náhlého intrauterinního úmrtí plodu i přes intenzivní CTG monitoraci a předchozí fyziologické hodnoty dopplerovského vyšetření. Z dostupných informací je zřejmé, že k IUFD může dojít náhle a bez možnosti včasné identifikace varovných známek [33].

Z rozsáhlé metaanalýzy zahrnující více než 5 000 pacientek s ICP u jednočetných gravidit vyplývá prevalence IUFD cca 0,13 % (95% CI 0,03–0,38) u skupiny pacientek s celkovou hladinou ŽK < 40  $\mu\text{mol/l}$ , 0,28 % (95% CI 0,08–0,72) ve skupině s celkovou hladinou ŽK 40–99  $\mu\text{mol/l}$  a 3,44 % (95% CI 2,05–5,37) ve skupině s celkovou hladinou ŽK 100  $\mu\text{mol/l}$  a více. Lze tedy konstatovat, že v případě jednočetné gravidity významně stoupá riziko intrauterinního úmrtí plodu při sérové hladině ŽK > 100  $\mu\text{mol/l}$  a s rostoucím týdnem těhotenství, zejména pak mezi 35. a 36. týdnem těhotenství [17].

Výsledky metaanalýzy z roku 2019 prokazují vyšší riziko spontánního

i iatrogenního předčasného porodu u pacientek s ICP ve srovnání s kontrolní skupinou. Riziko spontánního předčasného porodu roste s týdnem těhotenství a s narůstající hladinou ŽK [17]. U těhotných pacientek s ICP byla prokázána aktivace oxytocinové receptorové dráhy v důsledku zvýšené exprese oxytocinového receptoru zprostředkovaného kyseliny cholové [34]. Zvýšená exprese oxytocinových receptorů je možným vysvětlením zvýšené kontraktility myometria v reakci na oxytocin u skupiny těhotných žen s ICP oproti skupině těhotných žen bez ICP [35].

Dvojčetná těhotenství s ICP mají oproti skupině jednočetných těhotenství významně zvýšené riziko nepříznivých perinatálních výsledků vč. IUFD. V retrospektivně hodnoceném souboru 1 922 dvojčetných těhotenství bylo 129 z nich komplikováno ICP (6,7%). Riziko IUFD bylo u dvojčetných těhotenství zvýšené (3,9 % ve skupině s ICP a 0,8 % ve skupině bez ICP; aOR 5,75). K intrauterinnímu úmrtí docházelo převážně mezi 33. a 35. týdnem těhotenství ve srovnání s 36.–38. týdnem u jednočetných těhotenství [36].

### Léčba

Vzhledem k tomu, že patofyziologie ICP není doposud dostatečně objasněna, je léčba z velké části empirická. Hlavním terapeutickým cílem ICP je účinná léčba svědění a prevence nepříznivých perinatálních výsledků.

Jako léčivo první volby je standardně podávána kyselina ursodeoxycholová (UDCA – ursodeoxycholic acid). Kyselině ursodeoxycholové jsou připisovány protektivní a protizánětlivé účinky na játra [37–39]. Hydrofilní kyselina ursodeoxycholová se po zahájení léčby stává hlavní složkou měřených ŽK, kdy se podílí přibližně z 60 % na celkové hladině ŽK v krevním séru, a snižuje tak relativně podíl nežádoucích hydrofobních ŽK [40,41]. Již mnoho let je UDCA doporučována jako léčivo první volby pro léčbu ICP s cílem zlep-

šit perinatální výsledky a snížit pocit svědění u pacientek. V současné době však chybí dostatek kvalitních vědeckých dat, které by příznivý účinek potvrzovaly.

Do roku 2019 bylo publikováno několik metaanalýz se závěry, že UDCA působí efektivně na příznaky svědění a zlepšuje perinatální výsledky u těhotných žen s diagnózou ICP [42–44], avšak zahrnuté studie vykazovaly různé limity, zejména nedostatečně velké soubory, vysoké riziko zkreslení a heterogenitu v populaci pacientek.

Doposud největší randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie PITCHES z roku 2019 došla k závěru, že léčba UDCA nesnižuje výskyt nežádoucích perinatálních komplikací u žen s intrahepatální cholestázou v těhotenství, nemá klinicky významný účinek na příznaky svědění a nesnižuje celkovou hladinu ŽK v krevním séru. Do studie bylo zařazeno 305 pacientek, které užívaly UDCA, a 300 pacientek užívalo placebo. Minimální rozdíl stran zmírnění pruritu ve prospěch skupiny pacientek, které užívaly UDCA, byl vyhodnocen jako klinicky nevýznamný. Dle autorů by proto měl být přínos terapie pomocí UDCA za účelem snížení svědění vzhledem k nízké účinnosti zvažován [45].

Sekundárním cílem studie PITCHES byla identifikace podskupiny žen, která by mohla z léčby UDCA profitovat. Nebyla zjištěna žádná podskupina žen s ICP, u níž by bylo možné identifikovat příznivý účinek léčby UDCA na snížení hladiny ŽK nebo na svědění [24]. RCOG ve svém recentním doporučení z roku 2022 navrhuje rutinně nepodávat UDCA za účelem zlepšení perinatálních výsledků [19].

V rozsáhlé metaanalýze z roku 2021, která zahrnovala čtyři randomizované klinické studie, byl prokázán přínos léčby UDCA na snížení rizika spontánního předčasného porodu mezi 34. a 36. týdnem těhotenství u žen s vyššími koncentracemi žlučových kyselin

( $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ ). Zároveň nebyl prokázán vliv UDCA na snížení rizika intrauterinního úmrtí plodu [46].

Význam užívání UDCA za účelem snížení rizika předčasného porodu po 34. týdnu těhotenství u pacientek s hladinou  $\text{ŽK} > 40 \mu\text{mol/l}$ , resp.  $> 100 \mu\text{mol/l}$  je však otázkou, protože v tomto období současně významně narůstá riziko intrauterinního úmrtí plodu, a proto se další prodlužování těhotenství jeví jako neúčelné [17,19].

Léčivem další volby je dle některých doporučení S-adenosyl-L-metionin (SAMe) [4]. V současné době neexistuje dostatek důkazů z randomizovaných klinických studií, které by prokazovaly účinnost tohoto léku v léčbě ICP [46].

V klinické praxi jsou při léčbě svědění u pacientek s ICP používána antihistaminika, jako je bisuleptin či promethazin. Jejich výhodou může být sedativní účinek, nicméně neexistuje dostatek dat o účinnosti těchto léků v terapii svědění u pacientek s ICP [19,46].

## Porod

Při plánování porodu u rodiček s ICP by vedle samotné diagnózy ICP měly být zohledněny další přidružené komorbidity a rizikové stavy, jako je např. diabetes, preeklampsie či dvojčetná gravidita, které mohou zvyšovat riziko komplikací [17,47]. Sedm z deseti případů IUFD u skupiny pacientek s těžkou ICP ( $\text{ŽK} > 40 \mu\text{mol/l}$ ) bylo spojeno s výskytem dalších přidružených abnormalit v těhotenství [47]. Při plánování porodu by mělo být zváženo na jedné straně riziko IUFD a na druhé straně riziko prematurity způsobené předčasně vyvolaným porodem.

Doporučený postup RCOG z června roku 2022 navrhuje u skupiny pacientek s vrcholovou koncentrací  $\text{ŽK} > 100 \mu\text{mol/l}$  plánovat porod mezi 35. a 36. týdnem těhotenství. Při vrcholové koncentraci  $\text{ŽK} 40\text{--}99 \mu\text{mol/l}$  a při absenci dalších přídatných rizik je doporučeno plánovat porod mezi 38. a 39. týdnem těhotenství. U skupiny pacientek s vrcholovou

koncentrací  $\text{ŽK} 19\text{--}39 \mu\text{mol/l}$  a při absenci dalších přídatných rizik je doporučeno plánovat porod do 40. týdne [19].

U pacientek s těžkou ICP ( $\text{ŽK} > 40 \mu\text{mol/l}$ ), resp. velmi těžkou ICP ( $\text{ŽK} > 100 \mu\text{mol/l}$ ) je doporučeno kontinuální kardiotokegrafické monitorování plodu v průběhu porodu [19,20]. U pacientek s těžkou a velmi těžkou ICP je dále doporučeno před porodem kontrolní vyšetření koagulace a při prodloužení koagulačních časů (PT a APTT) je doporučeno parenterální podání vitamínu K (10 mg intravenózně) [20].

## Diskuze

V případě diagnózy ICP by mělo být snahou vyselektovat skupinu pacientek, u nichž již není bezpečné v těhotenství pokračovat, a z důvodu vysokého rizika náhlého intrauterinního úmrtí plodu zvažovat ukončení gravidity. Na druhé straně je nutné usilovat o snížení počtu iatrogenních předčasných porodů u pacientek s diagnostikovanou ICP na základě správné stratifikace rizika pro plod.

Z výše uvedeného vyplývá, že pro stanovení diagnózy těhotenské intrahepatální cholestázy a následný správný management se jeví jako zcela zásadní hodnota  $\text{ŽK}$  z postprandiálního vyšetření séra těhotné. Hladina  $\text{ŽK}$  dosahuje svého vrcholu přibližně 60 min po jídle [15,16]. Postprandiální odběr umožňuje s vyšší pravděpodobností identifikaci pacientek s hladinou  $\text{ŽK} > 100 \mu\text{mol/l}$ , která je spojena se signifikantním rizikem závažných komplikací, především intrauterinním úmrtím plodu [17]. Je otázkou, zda vyšetřovat vždy jak odběr nalačno, tak postprandiálně.

Měření postprandiálního maxima hladiny  $\text{ŽK}$  by mělo být u žen s ICP v průběhu těhotenství pravidelně opakováno s ohledem na stratifikaci rizika a vhodné načasování porodu. Pacientky se sérovou hladinou  $\text{ŽK} \geq 40 \mu\text{mol/l}$  mají signifikantně zvýšené riziko spontánního předčasného porodu. Pacientky se sérovou hladinou  $\text{ŽK} \geq 100 \mu\text{mol/l}$  mají signifikantně zvýšené riziko předčasného po-

rodu a IUFD, a to především od 35. týdne těhotenství [17].

Dle dostupných dat nezlepšuje podávání kyseliny ursodeoxycholové perinatální výsledky, nesnižuje celkovou hladinu  $\text{ŽK}$  a má minimální efekt na pocit svědění u pacientek. Paušální podávání kyseliny ursodeoxycholové v léčbě ICP je kontroverzní. V současné době tedy nemáme k dispozici účinnou léčbu ICP [19].

Všem rodičkám se závažnou formou ICP v těhotenství by mělo být po porodu doporučeno sledování internistou se zaměřením na jaterní patologie, protože se jedná o rizikovou skupinu stran možného rozvoje závažných jaterních onemocnění v průběhu dalšího života ženy [28,29].

Cílem připravované studie na Gynekologicko-porodnické klinice LF MU a FN Brno je ověření vlivu časování krevního odběru na výslednou hladinu žlučových kyselin u těhotných žen s ICP. Dalším cílem je podrobná analýza jednotlivých typů žlučových kyselin pomocí chromatografické metody, zejména při postprandiální elevaci.

## Závěr

Pro diagnostiku těhotenské intrahepatální cholestázy, ale i správný management se jeví jako zcela zásadní hodnota  $\text{ŽK}$  z postprandiálního vyšetření séra těhotné. Postprandiální odběr umožňuje s vyšší pravděpodobností identifikaci pacientek s významně zvýšenou hladinou  $\text{ŽK}$ . Hodnoty  $\text{ŽK} > 100 \mu\text{mol/l}$  jsou zejména ve III. trimestru spojeny s významným nárůstem rizika závažných komplikací, především intrauterinním úmrtím plodu. Kyselina ursodeoxycholová dle dostupných dat nezlepšuje perinatální výsledky a má minimální efekt na pocit svědění u pacientek. Paušální podávání kyseliny ursodeoxycholové v léčbě těhotenské intrahepatální cholestázy je kontroverzní.

## Literatura

1. Binder T, Zima T, Vítek L. Biochemické aspekty těhotenské cholestatické hepatózy. *Ceska Gynekol* 2007; 72(2): 90–94.

2. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J et al. Reproductive health and liver disease: practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2021; 73(1): 318–365. doi: 10.1002/hep.31559.
3. Lee RH, Greenbert M, Metz TD et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine consult series #53: intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(2): B2–B9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002.
4. Intrahepatální cholestáza v těhotenství, Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. *Ceska Gynekol* 2017; 82(2): 168–169.
5. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy intrahepatic cholestasis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551503/>.
6. Tsur A, Leonard SA, Kan P et al. Vaginal progesterone is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2023; 40(11): 1158–1162. doi: 10.1055/a-2081-2573.
7. Abu-Hayyeh S, Papatleovoulou G, Lövgren-Sandblom A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013; 57(2): 716–726. doi: 10.1002/hep.26055.
8. Wang H, Yan Z, Dong M et al. Alteration in placental expression of bile acids transporters OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(6): 1535–1540. doi: 10.1007/s00404-011-2183-4.
9. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(2): 141–153. doi: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol* 2023; 79(3): 768–828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006.
11. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis* 2013; 45(3): 226–232. doi: 10.1016/j.dld.2012.08.011.
12. Ontsouka E, Schroeder M, Albrecht C. Revisited role of the placenta in bile acid homeostasis. *Front Physiol* 2023; 14: 1213757. doi: 10.3389/fphys.2023.1213757.
13. Ontsouka E, Schroeder M, Ok L et al. The placenta – a new source of bile acids during healthy pregnancy? First results of a gene expression study in humans and mice. *Int J Mol Sci* 2023; 24(11): 9511. doi: 10.3390/ijms24119511.
14. Huri M, Seravalli V, Lippi C et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – time to redefine the reference range of total serum bile acids: a cross-sectional study. *BJOG* 2022; 129(11): 1887–1896. doi: 10.1111/1471-0528.17174.
15. Mitchell AL, Ovadia C, Syngelaki A et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. *BJOG* 2021; 128(10): 1635–1644. doi: 10.1111/1471-0528.16669.
16. Williamson C, Miragoli M, Abdul Kadir SS et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis* 2011; 29(1): 58–61. doi: 10.1159/000324130.
17. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393(10174): 899–909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
18. Sargin Oruç A, Seçkin B, Özcan N et al. Role of postprandial bile acids in prediction of perinatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(7): 1883–1889. doi: 10.1111/jog.12444.
19. Girling J, Knight CL, Chappell L. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: green-top guideline no. 43 June 2022. *BJOG* 2022; 129(13): e95–e114. doi: 10.1111/1471-0528.17206.
20. Hague WM, Briley A, Callaway L et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – diagnosis and management: a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ): executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023; 63(5): 656–665. doi: 10.1111/ajo.13719.
21. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guideline. 2024 [online]. Available from: [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepatic+cholestasis+of+pregnancy\\_PPG\\_v4\\_0.pdf?M OD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-ocQJ9qe](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepatic+cholestasis+of+pregnancy_PPG_v4_0.pdf?M OD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-ocQJ9qe).
22. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39(Pt 2): 105–113. doi: 10.1258/0004563021901856.
23. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010; 3(1): 25–29. doi: 10.1258/om.2010.090055.
24. Fleminger J, Seed PT, Smith A et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG* 2021; 128(6): 1066–1075. doi: 10.1111/1471-0528.16567.
25. Walker KF, Chappell LC, Hague WM et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7): CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub3.
26. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol* 2019; 90(8): 458–463. doi: 10.5603/GP.2019.0079.
27. Wikström Shemer E, Marshall HU, Ludvigsson JF et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120(6): 717–23. doi: 10.1111/1471-0528.12174.
28. Marshall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58(4): 1385–1391. doi: 10.1002/hep.26444.
29. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63(2): 456–461. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.010.
30. Zhan Y, Xu T, Chen T et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 5(8): 100952. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100952.
31. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. *J Hepatol* 2021; 74(5): 1087–1096. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.038.
32. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42(3): 211–215. doi: 10.1016/0028-2243(91)90222-7.
33. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 570.e1–570.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.021.
34. Germain AM, Kato S, Carvajal JA et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2): 577–582. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00545-3.
35. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(6): 581–582. doi: 10.3109/00016348609158391.
36. Liu X, Landon MB, Chen Y et al. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(13): 2176–2181. doi: 10.3109/14767058.2015.1079612.
37. Wan JF, Chu SF, Zhou X et al. Ursodeoxycholic acid protects interstitial Cajal-like cells in the gallbladder from undergoing apoptosis by inhibiting TNF- $\alpha$  expression. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39(9): 1493–1500. doi: 10.1038/aps.2017.206.
38. Pusl T, Vennegerts T, Wimmer R et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces bile acid-induced apoptosis by modulation of AP-1. Bio-

chem Biophys Res Commun 2008; 367(1): 208–212. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.122.

39. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ et al. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>(-)</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. Hepatology 2010; 52(4): 1489–1496. doi: 10.1002/hep.23810.

40. Manna LB, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. BJOG 2019; 126(13): 1633–1640. doi: 10.1111/1471-0528.15926.

41. Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. Acta Pharm Sin B 2015; 5(2): 99–105. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.006.

42. 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): 1492–1501. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.004.

43. Gurung V, Middleton P, Milan SJ et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(6): CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.

44. Kong X, Kong Y, Zhang F et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore) 2016; 95(40): e4949. doi: 10.1097/MD.0000000000004949.

45. Chappell LC, Bell JL, Smith A et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet 2019; 394(10201): 849–860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.

46. Ovadia C, Sajous J, Seed PT et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6(7): 547–558. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.

47. Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59(4): 1482–1491. doi: 10.1002/hep.26617.

#### ORCID autorů

L. Kostka 0009-0001-6553-4471

L. Hruban 0000-0001-8594-2678

P. Morávková 0000-0001-6613-9476

*Doručeno/Submitted: 18. 6. 2024*

*Přijato/Accepted: 22. 7. 2024*

*doc. MUDr. Lukáš Hruban, Ph.D.*

*Gynekologicko-porodnická klinika*

*LF MU a FN Brno*

*Obilní trh 11*

*625 00 Brno*

*hruban.lukas@fnbrno.cz*

**Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.