

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych – postępowanie krok po kroku

UNZILA A. NAYERI, MD

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych nie tylko wpływają na jakość życia, ale przede wszystkim mogą prowadzić do poważnych powikłań medycznych. Rozważne postępowanie obejmujące działania farmakologiczne i pozafarmakologiczne pomogą tobie i twojej pacjentce skutecznie poradzić sobie z nudnościami związanymi z ciążą.

Nudności i wymioty występują u 50-90% ciężarnych, a ich nasilenie waha się od łagodnych i umiarkowanych do ciężko przebiegających niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (hyperemesis gravidarum, HEG), które wikłają 0,3-2,0% ciąż.¹⁻⁴ Wobec braku jednej uniwersalnej definicji niepowściągliwych wymiotów ciężarnych są one rozpoznaniem klinicznym charakteryzującym się występowaniem ciężkich, uporczywych wymiotów i często wiążą się z utratą masy ciała (definiowanej jako zmniejszenie o 5% lub więcej masy sprzed ciąży), ketonurią, odwodnieniem, zasadowicą metaboliczną oraz zaburzeniami elektrolitowymi.^{2,3}

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych stanowią najczęstsze wskazanie do hospitalizacji w pierwszej połowie ciąży oraz drugą, po zagrażającym porodzie przedwczesnym, wśród najczęstszych przyczyn przyjęcia do szpitala w czasie ciąży, odpowiadając za ponad 39 000 hospitalizacji oraz ponad 500 milionów dolarów kosztów szpitalnych

rocznie.⁵⁻⁷ Jeszcze częściej nudności i wymioty związane z ciążą negatywnie wpływają na jakość życia ciężarnych, zmniejszają wydajność w pracy oraz mają negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny.²

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Niepowściągliwe wymioty ciężarnych występują częściej na półkuli zachodniej, w przeważającym stopniu w populacjach miejskich, rzadziej wśród Afrykanek i Azjatek.⁸ W grupie większego ryzyka znajdują się także kobiety młodsze, będące w ciąży po raz pierwszy, gorzej wykształcone.⁸ Większe ryzyko HEG stwarzają także pewne stany położnicze, takie jak ciąża wielopłodowa, choroba trofoblastyczna oraz wady płodu (trisomia 21, obrzęk płodu).⁸ Zwiększone ryzyko HEG dotyczy również kobiet z HEG w wywiadzie rodzinnym, z chorobą lokomocyjną lub migrenami w wywiadzie oraz ciężarnych, których płód jest płci żeńskiej.^{5,9} HEG w poprzedniej ciąży wiąże się z 15% ryzykiem nawrotu w kolejnej ciąży, a ryzyko nawrotu mniej nasilonych nudności i wymiotów jest jeszcze większe.⁹ Choroby towarzyszące, które mogą stanowić czynniki ryzyka wystąpienia HEG, obejmują stany przebiegające z nadciśnością tarczycy, choroby psychiczne, cukrzycę przed ciążą, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz astmę.⁴ Wydaje się, że palenie tytoniu przeciwdziała temu schorzeniu. W porównaniu z parami bliźniąt dwuzygotycznych matki bliźniaczki monozygotyczne częściej cierpią na nudności i wymioty związane z ciążą, co przemawia za rolą komponentów genetycznych w patogenezie tego schorzenia.⁸

Do zapamiętania

- Chociaż szczegółowa patogenezą niepowściągliwych wymiotów ciężarnych nie jest znana, ich etiologia najprawdopodobniej ma charakter wieloczynnikowy.
- Bóle brzucha, gorączka, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, wole, zmiany w rytmie wypróżnień oraz objawy neurologiczne wymagają dalszej diagnostyki w celu wykluczenia innych stanów chorobowych.

Dr Nayeri, maternal-fetal medicine fellow, clinical instructor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. Autorka nie zgłasza konfliktu interesów w związku z treścią powyższego artykułu.

Etiologia

Dokładna etiopatogeneza HEG nie jest poznana, istnieje jednak duże prawdopodobieństwo, że ich etiologia ma cha-

TABELA 1

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe HEG

Choroby układu pokarmowego
Zapalenie żołądka i jelit
Patologia dróg żółciowych
Zapalenie wątroby
Choroba refleksowa przełyku
Niedrożność jelit
Choroba wrzodowa
Zapalenie trzustki
Zapalenie wyrostka robaczkowego
Choroby dróg moczowo-płciowych
Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Kamica nerkowa
Choroby metaboliczne
Nadczynność tarczycy
Choroba Addisona
Kwasica ketonowa w cukrzycy
Nadczynność przytarczyc
Zaburzenia neurologiczne
Guz rzekomy mózgu
Uszkodzenie przedstonka
Migreny
Guzy ośrodkowego układu nerwowego
Inne
Zatrucie lekami
Zaburzenia psychiczne
Zaadaptowano z Goodwin TM. ³

rakter wieloczynnikowy. Dla wyjaśnienia przyczyn HEG proponowano wiele teorii obejmujących zmiany hormonalne, stany psychologiczne oraz przystosowanie ewolucyjne.³

W patogenezie nudności i wymiotów związanych z ciążą znaczącą rolę przypisuje się ludzkiej gonadotropinie kosmówkowej (human chorionic gonadotropin, hCG) oraz jej izoformom.¹⁰ Stężenie hCG osiąga maksimum w pierwszym trymestrze ciąży, a wykres jego zmian odzwierciedla kliniczny przebieg nasilenia nudności, wymiotów i HEG w czasie ciąży. W zgodzie z możliwą rolą hCG pozostaje obserwacja, że kobiety w ciążach wielopłodowych oraz w ciąży zaśniadowej, czyli z większymi stężeniami hCG, są w grupie większego ryzyka HEG.

Uważa się, że rolę w rozwoju nudności i wymiotów związanych z ciążą oraz HEG odgrywają estrogeny i progesteron.^{8,10} Choć tego nie udowodniono, wydaje się, że progesteron może wpływać na motorykę żołądka, co czasowo zbiega się z objawami nudności i wymiotów w czasie ciąży.

O ile starsze teorie proponowały istnienie psychologicznych predyspozycji do wystąpienia nudności i wymiotów w czasie ciąży, co miałyby obrazować chorobę psychosomatyczną u kobiety lub jej nieprawidłową odpowiedź na stres, to nowsze badania nie potwierdziły takiego związku.^{3,8} We-

dług innej hipotezy nudności i wymioty związane z ciążą rozwinęły się jako korzyść ewolucyjna, mająca chronić matkę i rozwijający się płód przed potencjalnie toksycznymi pokarmami, zwłaszcza przyjmowanymi w pierwszym trymestrze.³

Cechy kliniczne i rozpoznanie

Brak ujednoliconej definicji HEG sprawia, że rozpoznaje się je na podstawie objawów klinicznych po wykluczeniu ich innych przyczyn. Objawy pojawiają się zwykle na etapie 5-6 tygodnia ciąży, ich największe nasilenie przypada na 8-9 tydzień ciąży, i w 60% przypadków ustępują do końca pierwszego trymestru.^{3,11} U 10-20% kobiet objawy mogą jednak występować także w trzecim trymestrze.⁸ W przeciwieństwie do popularnego określenia „poranne nudności” 80% kobiet zgłasza występowanie tych objawów przez cały dzień.

Kliniczny przebieg nudności i wymiotów związanych z ciążą zależy od ciężkości objawów, które mogą przybierać postać od łagodnych nudności do HEG.¹² W celu ilościowej oceny nasilenia nudności i wymiotów oraz obserwacji ich klinicznego przebiegu opracowano specjalne skale. Indeks PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) obejmuje liczbę epizodów wymiotów w ciągu dnia, czas trwania nudności w godzinach oraz liczbę epizodów odruchu wymiotnego.¹³ Zmodyfikowana skala PUQE powstała do oceny nudności i wymiotów występujących w pierwszym trymestrze ciąży, a nie w celu retrospektywnej oceny minionego dnia.¹¹ Wyższy indeks koreluje z ciężkością objawów i wskazuje, które kobiety wymagają badania w kierunku oceny stopnia odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.^{11,13} Skale te stanowią narzędzie do monitorowania stopnia ciężkości objawów.⁸

Oprócz informacji o stopniu nasilenia nudności i wymiotów wywiad uzyskany od pacjentki powinien zawierać dane pozwalające wykluczyć inne możliwe przyczyny dolegliwości, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zakażenia dróg moczowo-płciowych, zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne oraz neurologiczne, zaburzenia psychologiczne, a także inne problemy związane z ciążą. O ile u ciężarnych z łagodną lub umiarkowaną postacią nudności i wymiotów parametry życiowe są prawidłowe, a badanie przedmiotowe nie odbiega od normy, to u kobiet z HEG zwykle występują objawy odwodnienia. Ból brzucha, gorączka, bóle głowy, nadciśnienie, wole tarczycy, zmiany w rytmie wypróżnień oraz objawy neurologiczne stwierdzane w badaniu nie są charakterystyczne dla nudności i wymiotów związanych z ciążą i wskazują na konieczność dalszej diagnostyki, której celem jest wykluczenie innych stanów klinicznych, gdyż diagnostyka różnicowa nudności i wymiotów związanych z ciążą jest szeroka (tab. 1).³ U ciężarnych nieodpowiadających na leczenie należy brać pod uwagę zakażenie *Helicobacter pylori*, pamiętając, że wczesna ciąża nie stanowi przeciwwskazania do diagnostyki endoskopowej.¹²

TABELA 2

Rozpoznanie HEG i ocena ich stopnia ciężkości

Wywiad	Badanie przedmiotowe	Badania laboratoryjne	Badania obrazowe
Początek nudności i wymiotów we wczesnej ciąży	Niedociśnienie ortostatyczne	Mocz: zwiększony ciężar właściwy, ketony w moczu	Położnicze badania ultrasonograficzne: wykluczyć ciążę zaśniadową lub wielopłodową
Szczyt objawów w 8-9 tygodniu ciąży, ustąpienie zwykle do 16 tygodnia ciąży	Utrata masy ciała	Zaburzenia elektrolitowe: hiponatremia, hiperkaliemia, hipochloremiczna zasadowica metaboliczna	Badanie ultrasonograficzne wątroby i dróg żółciowych w ramach różnicowania
Utrata masy ciała >5% masy przed ciążą lub >3 kg	Suche błony śluzowe	Ketony w surowicy	
Ciężkie, uporczywe wymioty	Słabe napięcie skóry	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Nieznacznie zwiększona aktywność amylazy/lipazy Przejęściowo zmniejszone stężenie TSH	

HEG – niepowściągliwe wymioty ciężarnych, TSH – tyreotropina.
Dane za Lee N i wsp.⁸

Ocena pacjentki

BADANIE PRZEDMIOTOWE

Pełne badanie przedmiotowe należy rozpocząć od pomiaru masy ciała, temperatury, ortostatycznego ciśnienia krwi, tętna oraz częstości oddechów. Należy poszukiwać objawów odwodnienia, w tym suchych błon śluzowych i słabo napiętej skóry. Poza tym powinno się ocenić tarczę pod kątem obecności wola, sprawdzić objawy otrzewnowe, tkliwość brzucha i nadbrzusza, wielkość macicy oraz obecność objawu Goldflama (tab. 2).⁸

BADANIA LABORATORYJNE

Chociaż HEG jest rozpoznaniem klinicznym, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych wskazują na ciężkość choroby i są pomocne w wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn wymiotów. Wstępnie należy zlecić badania na obecność ketonów w moczu, ustalić jego ciężar właściwy oraz stężenie elektrolitów w surowicy, co pomoże ocenić stopień nawodnienia. W celu wykluczenia innych chorób konieczne mogą być dodatkowe badania krwi (stężenie kreatyniny, mocznika, wapnia, morfologia, aktywność lipazy/amylazy, badania czynnościowe wątroby i tarczycy). Badania te należy wykonywać tylko u kobiet z niepewnym, wątpliwym rozpoznaniem HEG (tab. 2).^{3,8}

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, jakie często towarzyszą poważnym przypadkom nudności i wymiotów w czasie ciąży, obejmują zwiększony ciężar właściwy moczu, ketonurię, hipokaliemię, hipochloremiczną zasadowicę metaboliczną oraz ketozę.⁸ Często stwierdzane jest zagęszczenie krwi spowodowane odwodnieniem. Wskaźnik hospitalizowanych kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby, najczęściej ze zwiększoną aktywnością transaminaz, sięga 50%.

Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) jest zwykle bardziej zwiększona niż aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT). Typowo stężenia AspAT i ALAT przekraczają 2-3-krotnie górną granicę normy, rzadko jednak 1000 U/ml. Umiarkowanemu zwiększeniu aktywności transaminaz towarzyszy łagodna hiperbilirubinemia (<4 mg/dl). U 10-15% kobiet stwierdza się zwiększoną aktywność amylazy i lipazy, jest to jednak związane raczej z nadmiernym wytwarzaniem enzymów przez ślinianki niż ze stanem zapalnym trzustki.³

Ze względu na reakcję krzyżową podjednostki α -hCG z receptorem dla tyreotropiny (thyroid stimulating hormone, TSH) nawet u 60% kobiet z HEG stężenie TSH może być zmniejszone.^{3,8} Przejęściowa nadczynność tarczycy zwykle ogranicza się sama i nie ma znaczenia klinicznego, nie wymaga także leczenia przeciwtarczycowego. Dlatego nie ma potrzeby rutynowego badania hormonów tarczycy u kobiet z podejrzeniem HEG, chyba że istnieje rzeczywiste zagrożenie chorobą Gravesa-Basedowa.

Objawami różnicującymi niepowściągliwe wymioty ciężarnych od innych patologii przebiegających z nadczynnością tarczycy jest brak oftalmopatii, wola oraz innych objawów typowych dla nadczynności tego gruczołu (zmiany w rytmie wypróżnień, drżenia, nietolerancja ciepła).⁸ Chociaż HEG mogą wiązać się z niewielkim zwiększeniem stężenia wolnej T4 przy prawidłowym T3, u pacjentek z rzeczywistą nadczynnością tarczycy stwierdza się ewidentne zwiększenie stężeń obu hormonów – T3 i T4 oraz przeciwciał skierowanych przeciw receptorowi dla TSH.

BADANIA OBRAZOWE

Położnicze badanie ultrasonograficzne należy wykonać w celu wykluczenia ciąży zaśniadowej oraz wielopłodowej,

TABELA 3

Postępowanie krok po kroku w leczeniu farmakologicznym nudności i wymiotów związanych z ciążą i HEG

Krok	Lek	Zalecana dawka doustna	Działania niepożądane	Dostępne sposoby podawania
I	Wyciąg z imbiru ^a	250 mg co 6 h	Zmiany agregacji płytek, refluks, zgaga	Doustnie
	Pirydoksyna	25 mg co 6-8 h	Parestezje, bóle głowy, zmęczenie	Doustnie
II	Leki przeciwhistaminowe		Senność, zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie	Doustnie, dożylnie, domięśniowo
	• Doksylamina	12,5-25 mg co 8 h		
	• Dimenhidrynat • Difenhydramina	25-50 mg co 4-6 h 50-100 mg co 6-8 h ^b		
III	Fenotiazyny		Senność, obniżenie progu drgawkowego, dystonia, objawy pozapiramidowe	Doustnie, dożylnie, doodbytniczo, domięśniowo
	• Prometazyna	12,5-25 mg co 6-8 h		
	• Prochlorperazyna	5-10 mg co 6 h		
	Metoklopramid	10 mg co 8 h	Późna dyskineza, dystonia, niepokój	Doustnie, dożylnie, domięśniowo
	Ondansetron	4-8 mg co 6 h	Zaparcia, biegunka, bóle głowy, zmęczenie	Doustnie, dożylnie
IV	Kortykosteroidy	16 mg co 8 h przez 3 dni, następnie stopniowe odstawianie ^c	Hiperglikemia	Doustnie, dożylnie
	• Metyloprednizolon			

HEG – niepowściągliwe wymioty ciężarnych,

^aUważany za leczenie niefarmakologiczne.

^bMaksymalna dawka 400 mg/24 h, nie przekraczać 200 mg/24 h jeśli pacjentka przyjmuje doksylaminę.

^cOdstawiać stopniowo przez 2 tygodnie do najmniejszej skutecznej dawki i ograniczyć całkowity okres leczenia do 6 tygodni, jeśli przyniesie to korzyści. Nie stosować przed 10 tygodniem ciąży ze względu na możliwe zwiększenie ryzyka rozszczepu wargi.

Lee N i wsp.,⁸ Badell i wsp.¹⁷

gdyż oba te stany mogą przebiegać z nudnościami i wymiotami ciążowymi, a także HEG.³ Jeżeli w różnicowaniu brana jest pod uwagę patologia wątroby i dróg żółciowych, wskazane jest badanie ultrasonograficzne wątroby.^{3,8}

Wyniki

NEONATOLOGICZNE

Łagodne do umiarkowanych nudności i wymioty związane z ciążą nie wiążą się z gorszymi wynikami neonatologicznymi. Co więcej, u kobiet z łagodnie przebiegającymi nudnościami i wymiotami w czasie ciąży istnieje mniejsze ryzyko poronienia.⁷ W przeciwieństwie do tego HEG z uporczywymi wymiotami, powtarzające się hospitalizacje, mały przyrost masy ciała w czasie ciąży (<7 kg) oraz utrata masy ciała (>5% sprzed ciąży) wiążą się z małą masą urodzeniową noworodków, zbyt małą masą ciała w stosunku do wieku ciążowego oraz porodem przedwczesnym przed ukończonym 37 tygodniem ciąży.^{14,15}

MATCZYNE

Typowe powikłania matczyne obejmują odwodnienie, utratę masy ciała, niedobory żywieniowe. Groźnym powikłaniem jest encefalopatia Wernickego spowodowana niedoborem tiaminy, w tych przypadkach po 3-4 tygodniach

nieustających wymiotów pojawia się u chorej ataksja, oczopląs oraz otępienie.³ Nieleczona może spowodować trwałe uszkodzenie neurologiczne lub zgon. Można jej zapobiegać, podając doustnie lub dożylnie tiaminę, zwłaszcza przed wlewami dożylnymi roztworów zawierających glukozę. Inne ciężkie, chociaż rzadko występujące powikłania obejmują neuropatię obwodową (skutek niedoboru witamin B₆ i B₁₂), osmotyczny zespół demielinizacyjny (konsekwencja zbyt szybkiego wyrównania hiponatremii), niewydolność wątroby, ostrą martwicę cewek nerkowych oraz powikłania wynikające z mechanicznych uszkodzeń spowodowanych wymiotowaniem (pęknięcie przełyku, zespół Mallory'ego-Weissa oraz odma opłucnowa).³

Postępowanie

ŚRODKI NIEFARMAKOLOGICZNE

Celem leczenia HEG jest złagodzenie nudności i wymiotów, wyrównanie odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych oraz zapobieganie powikłaniom i nadmiernej utracie masy ciała. Biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu w kolejnej ciąży, wiele kobiet pyta o możliwości zapobiegania HEG. Istnieją dowody, że ryzyko HEG jest zmniejszone u kobiet przyjmujących preparaty wielowitaminowe w okresie prekonceptyjnym i we wczesnej ciąży.¹⁶

Wstępne postępowanie w przypadku nudności i wymiotów związanych z ciążą obejmuje działania niefarmakologiczne, takie jak modyfikacja diety, wsparcie emocjonalne oraz unikanie bodźców prowokujących wymioty.¹⁷ Należy poinformować pacjentki, aby spożywały w ciągu dnia częstsze, ale małe posiłki, unikały kofeiny, preparatów żelaza oraz pokarmów pikantnych, kwaśnych i o intensywnym zapachu. Lekkie pokarmy ubogotłuszczowe oraz suszone zwykle są lepiej tolerowane, tak samo jak czyste, gazowane napoje. Wykazano, że dieta bogatobiałkowa, w przeciwieństwie do węglowodanów, łagodzi zaburzenia pracy żołądka wywołane nudnościami i wymiotami w czasie ciąży.⁸ Wszystkie ciężarne z nudnościami i wymiotami należy uspokoić i zapewnić im wsparcie emocjonalne. Terapia behawioralna, taka jak relaksacja, hipnoza oraz psychoterapia mogą pomóc niektórym pacjentkom.³

Imbir, polecany jako środek pierwszego rzutu w przypadku nudności i wymiotów w czasie ciąży, stymuluje perystaltykę układu pokarmowego i ma udowodnione działanie łagodzące objawy schorzenia.¹⁷ Nie wydaje się, aby spożywanie imbiru wiązało się ze zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych w czasie ciąży, ale może upośledzać funkcje płytek i teoretycznie zwiększać ryzyko krwawienia. Dlatego nie należy zalecać imbiru kobietom z predyspozycjami do zaburzeń krzepnięcia.⁸

W leczeniu nudności i wymiotów w czasie ciąży badano skuteczność opasek uciskowych na rękę wykorzystujących techniki stosowane w akupresurze, jednak wyniki tych obserwacji nie są jednoznaczne.¹⁸ W części badań wykazano zmniejszenie objawów przy ucisku punktu P6, jednak w najnowszym przeglądzie Cochrane nie stwierdzono, aby akupresura była skuteczniejsza od placebo.

ŚRODKI FARMAKOLOGICZNE

Dla kobiet, u których nudności i wymioty utrzymują się pomimo stosowania środków zachowawczych oraz ciężarnych z HEG, dostępne są liczne preparaty lecznicze (tab. 3).⁸

Dobry profil bezpieczeństwa i udowodnioną skuteczność w łagodzeniu nudności ma pirydoksyna.¹⁷ W połączeniu z doksylaminą – lekiem przeciwhistaminowym – jest typowym lekiem pierwszego rzutu.¹⁷ Preparat zawierający połączenie obu leków był komercyjnie dostępny w Stanach Zjednoczonych do 1983 roku, kiedy wycofano go z rynku ze względu na proces sądowy dotyczący wrodzonych wad płodu.¹⁷ Od tego czasu przeprowadzono wiele badań, których wyniki świadczą o bezpieczeństwie doustnie przyjmowanej pirydoksyny w połączeniu z doksylaminą i ich skuteczności w łagodzeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą.¹⁷ Obserwacje dzieci, które w pierwszym trymestrze życia płodowego poddane były ekspozycji na pirydoksynę i doksylaminę przyjmowaną z powodu nudności i wymiotów przez matkę, są uspokajające. Obecnie preparat zawierający pirydoksynę i doksylaminę jest dostępny w Kanadzie i powszechnie stosowany w przypadku nudności i wymiotów związanych z ciążą.^{19,20}

Leki przeciwhistaminowe bezpośrednio blokujące receptory histaminowe i pośrednio wpływające na układ przedsionkowy zmniejszają stymulację ośrodka wymiotnego w rdzeniu przedłużonym, przynosząc ulgę ciężarnym z nudnościami i wymiotami.¹⁷ Dimenhidrynat, difenhidramina oraz meklozyna są lekami przeciwhistaminowymi powszechnie stosowanymi w przypadku nudności i wymiotów u ciężarnych. Częste działania niepożądane związane z ich przyjmowaniem obejmują senność, suchość ust oraz zaparcia.

Dodatkową opcją terapeutyczną drugiego rzutu w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą oraz HEG są antagoniści dopaminy, leki o ograniczonym profilu bezpieczeństwa. Receptory dopaminy w żołądku hamują jego motorykę, zatem antagoniści dopaminy działają jako czynnik przeciwwymiotny w czasie epizodu nudności i wymiotów.¹⁷ Istnieją trzy główne klasy antagonistów receptora dopaminy: fenotiazyny (prometazyna i prochloroperazyna), benzamidy (metoklopramid) oraz butyrofenony (droperydol).

Prometazyna o działaniu przeciwhistaminowym jest najczęściej stosowanym antagonistą dopaminy, a jej bezpieczeństwo dla płodu i skuteczność u matki potwierdzono w dużych grupach pacjentek.^{18,21} Prochloroperazyna także łagodzi objawy nudności i wymiotów, jednak jej profil bezpieczeństwa jest ograniczony.^{17,21} Przy przepisywaniu fenotiazyn należy zachować ostrożność, gdyż długotrwałe stosowanie dużych dawek może wywołać dystonię i objawy pozapiramidowe.²¹ Ostatnio Food and Drug Administration (FDA) uaktualniła ulotkę prochloroperazyny w zakresie stosowania leku w trzecim trymestrze ciąży ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych u noworodka.²²

Metoklopramid jest substancją poprawiającą motorykę przewodu pokarmowego często stosowaną w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą. Jego skuteczność może być podobna do prometazyny, ma jednak mniej działań niepożądanych (takich jak senność czy zwroty głowy).²³ Jego bezpieczeństwo w czasie ciąży jest dobrze udokumentowane.²¹ Należy jednak pamiętać, że przy długotrwałym stosowaniu metoklopramidu mogą pojawić się polekowe zaburzenia ruchowe, dlatego FDA zamieściła na opakowaniu leku ostrzeżenie dotyczące jego stosowania.^{24,25}

Mimo udowodnionej skuteczności w leczeniu HEG droperydol jest kolejnym antagonistą dopaminy, który z powodu obaw o jego bezpieczeństwo jest rzadziej stosowany. Lek ten wiąże się z wydłużeniem odstępu QT oraz występowaniem torsade de pointes (zmiennonapięciowy częstoskurcz komorowy), chociaż tego rodzaju działania niepożądane występują zwykle przy dawkach przekraczających zalecane w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą.²⁶

Często stosowany jako lek przeciwwymiotny w okresie ciąży jest ondansetron, antagonistą serotoniny blokujący receptor serotoninowy w rdzeniowym ośrodku wymiotnym oraz w jelicie cienkim.¹⁷ Chociaż ondansetron jest dość skuteczny w przypadku nudności i wymiotów w czasie ciąży, doświadczenie w jego stosowaniu poparte pu-

blikacjami nie jest dotychczas wystarczające, aby zalecać go jako lek pierwszego rzutu.²⁰ Poza podaniem dożylnym lek dostępny jest także w postaci doustnych tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz ampulek do ciągłego wlewu dożylnego.²⁷ Aktualnie FDA pracuje nad badaniem przeglądowym oceniającym ondansetron i ryzyko wydłużenia odstępu QT. Grupę największego ryzyka wydają się stanowić pacjenci z istniejącymi chorobami serca lub przyjmujący inne leki wydłużające odstęp QT.²⁸

W przypadkach HEG opornych na leczenie na uwagę zasługuje metyloprednizolon (16 mg dożylnie lub doustnie co 8 godzin przez 3 dni, następnie stopniowe zmniejszanie dawki), chociaż dane na temat korzyści ze stosowania kortykosteroidów nie są zgodne.²⁹ W świetle możliwych powiązań między rozszczepem wargi a ekspozycją na glikokortykosteroidy w pierwszym trymestrze nie zaleca się stosowania metyloprednizolonu przed 10 tygodniem ciąży.²⁹

Ciężka postać HEG

Kobiety z ciężką postacią HEG, uporczywymi wymiotami, utratą masy ciała, ketonurią, zasadowicą metaboliczną, niedoborami żywieniowymi lub ciężkim odwodnieniem powinny być leczone w szpitalu. Hospitalizacja wskazana jest także u kobiet z umiarkowaną postacią nudności i wymiotów w czasie ciąży, u których zawiodło postępowanie ambulatoryjne.^{8,30} Leczenie szpitalne powinno obejmować płyny dożylnie, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych (potas, magnez, wapń) oraz suplementację witamin (preparaty wielowitaminowe, witamina B₆, tiamina) i kwasu foliowego. Nudności i wymioty można leczyć, podając leki przeciwwymiotne drogą pozajelitową. Leki doustne mogą być stosowane tylko u pacjentek, które tolerują tę drogę podania.

Kobiety hospitalizowane powinny przez krótki okres powstrzymać się od doustnego żywienia, następnie należy stopniowo wprowadzać dietę minimalizującą nudności i wymioty.³¹ Leczenie płynami podawanymi dożylnie w warunkach domowych może przynieść korzyść kobietom wymagającym hospitalizacji po raz kolejny.⁸

Żywnienie dojelitowe lub całkowite żywienie pozajelitowe należy zarezerwować dla kobiet z utrzymującą się utratą masy ciała i powtarzającą koniecznością hospitalizacji mimo stosowanego leczenia. W celu oceny stopnia odżywienia pacjentki oraz ustalenia optymalnej metody jej żywienia lekarze położnicy powinni współpracować z dietetykami. Nie ma danych wskazujących na różnice w wynikach położniczych w zależności od różnego rodzaju żywienia, chociaż poważne powikłania, takie jak zakażenie czy choroba zakrzepowo-zatorowa, są bardziej prawdopodobne w przypadku żywienia pozajelitowego.³¹ W badaniu retrospektywnym odnotowano ponad 60% ryzyko powikłań matczyńskich spowodowanych obwodowo wprowadzonymi cewnikami centralnymi do całkowitego żywienia pozajelitowego.

Biorąc pod uwagę ryzyko powikłań u matki związane z całkowitym żywieniem pozajelitowym, żywienie doje-

Kluczowe zagadnienia

- Wstępna diagnostyka laboratoryjna powinna obejmować badanie na obecność ketonów w moczu, ocenę jego ciężaru właściwego oraz stężenia elektrolitów w surowicy, co pomoże ocenić stopień nawodnienia pacjentki.
- Nie ma potrzeby rutynowego badania hormonów tarczycy u kobiet z podejrzeniem HEG, chyba że istnieje rzeczywiste zagrożenie chorobą Gravesa-Basedowa.
- Encefalopatii Wernickego można zapobiegać, podając doustnie lub dożylnie tiaminę, zwłaszcza przed wlewami dożylnymi roztworów zawierających glukozę.
- Należy poinformować pacjentki, aby spożywały w ciągu dnia częstsze, ale mniejsze posiłki, unikały kofeiny, preparatów żelaza oraz pokarmów pikantnych, kwaśnych i o intensywnym zapachu.
- Imbir stymuluje perystaltykę układu pokarmowego i wykazano, że łagodzi nudności i wymioty.
- Wyniki licznych badań świadczą o bezpieczeństwie doustnie przyjmowanej pirydoksyny w połączeniu w doksyłaminą i ich skuteczności w łagodzeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą.
- Leki przeciwhistaminowe ograniczają stymulację ośrodka wymiotnego w rdzeniu przedłużonym, przynosząc ulgę ciężarnym z nudnościami i wymiotami.
- Przy przepisywaniu fenotiazyn należy zachować ostrożność, gdyż długotrwałe stosowanie dużych dawek może wywołać dystonię i objawy pozapiramidowe.
- Przy długotrwałym stosowaniu metoklopramidu mogą pojawić się poplekowe zaburzenia ruchowe, dlatego FDA zamieściła na opakowaniu leku ostrzeżenie dotyczące jego stosowania.
- Kobiety z ciężką postacią HEG, z uporczywymi wymiotami, utratą masy ciała, ketonurią, zasadowicą metaboliczną, niedoborami żywieniowymi lub ciężkim odwodnieniem powinny być leczone w warunkach szpitalnych.

litowe jest preferowaną drogą alternatywnego wspomaganie żywieniowego.⁸ Liczne typy żywienia dojelitowego obejmują sondy nosowe (nosowo-żołądkową, nosowo-dwunastniczą lub nosowo-jelitową kończącą się w jelicie czczym), gastrostomijne sondy przezskórne wprowadzane endoksoowo oraz sondy umiejscowione poza odźwiernikiem. Chociaż dostępne dane wskazują na skuteczność tych sposobów żywienia, ich zastosowanie może być ograniczone ze względu na dyskomfort pacjentki, ryzyko przemieszczenia sondy oraz z powodu zmienionej anatomii w czasie ciąży. Ponadto przezskórna endoskopowa gastrostomia stawia pacjentki w grupie zwiększonego ryzyka nudności i wymiotów spowodowanych żywieniem dożołądkowym. W niewielkim badaniu wykazano, że chirurgiczna jejunostomia może być skuteczną i bezpieczną alternatywą wspomaganie żywieniowego kobiet z HEG.³²

Podsumowanie

Etiologia HEG jest niejasna, złożona i prawdopodobnie ma charakter wieloczynnikowy. Może negatywnie wpłynąć na jakość życia kobiety w okresie ciąży i w niekorzystnych okolicznościach prowadzić do poważnych powikłań u matki

i płodu. Biorąc pod uwagę szerokie implikacje choroby – koszty ekonomiczne, pogorszenie jakości życia, oddziaływanie na psychikę matki oraz ryzyko dla matki i płodu – lekarze powinni być świadomi znaczenia HEG. Aktualne strategie obejmują modyfikację diety, leczenie przeciwwymiotne i, w pewnych sytuacjach, wsparcie żywieniowe. Przyszłe strategie powinny opierać się na większej liczbie kontrolowanych badań z randomizacją poświęconych leczeniu HEG i obejmować udoskonalone leczenie przeciwwymiotne bezpieczne zarówno dla matki, jak i dla płodu oraz skuteczne postępowanie zapobiegające hospitalizacjom i oferujące alternatywę dla wspomagania żywieniowego.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 7, July 2012, p. 22. Hyperemesis in pregnancy. Taking a tiered approach.

Piśmiennictwo

- Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:26.
- Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG*. 2008;115(12):1484-1493.
- Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35(3):401-417, viii.
- Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 pt 1):277-284.
- Fejo MS, Ingles SA, Wilson M, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(1):13-17.
- Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):230.e1-230.e7.
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol*. 2002;100(7):94-100.
- Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(2):309-334, vii.
- Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2005;112(12):1641-1645.
- Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):639-644.
- Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):71.e1-71.e7.
- Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):695-703.
- Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 suppl understanding):S228-S231.
- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and metaanalysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-1313.
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 pt 1):285-292.
- Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(10):916-920.
- Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1273-1287.
- Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathuna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD007575.
- Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):571.e1-571.e7.
- Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG*. 2004;111(9):940-943.
- Reprotox Web site. www.reprotox.org. Accessed February 14, 2012.
- US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns [safety announcement]. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243903.htm#aih. Last updated March 29, 2011. Accessed May 18, 2012.
- Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):975-981.
- Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug insight: from disturbed motility to disordered movement—a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(3):138-148.
- US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Reglan (metoclopramide) tablets, ODT (Orally Disintegrating Tablets), and injection. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm170934.htm. Last updated December 13, 2010. Accessed May 18, 2012.
- Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am Journal Health Syst Pharm*. 2007;64(11):1174-1186.
- Micromedex Web site. www.micromedex.com. Accessed May 18, 2012.
- US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm271913.htm. Last updated November 8, 2011. Accessed May 15, 2012.
- American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy (reaffirmed 2011). *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):803-814.
- Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med*. 2010;8:46.
- Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, Porter TF, Varner M. Hyperemesis in pregnancy: an evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):56.e1-56.e4.
- Saha S, Loranger D, Pricolo V, Degli-Esposti S. Feeding jejunostomy for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):529-534.