



# Nudności i wymioty w czasie ciąży

Jennifer R. Niebyl, M.D.

*N Engl J Med* 2010;363:1544-50

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

**Dwudziestopięcioletnia kobieta w pierwszej ciąży zgłasza się 8 tygodni po ostatniej miesiączce z powodu uporczywych nudności i wymiotów. Lekarz pierwszego kontaktu odma-  
wia stosowania jakichkolwiek leków. W ciągu 6 tygodni pacjentka schudła 2,3 kg. W jaki sposób powinna być leczona?**

## Problem kliniczny

Nudności i wymioty występują u około 50% kobiet we wczesnej ciąży, a u kolejnych 25% występują tylko nudności.<sup>1,2</sup> Popularne określenie „poranne nudności” jest terminem błędnym, gdyż objawy często utrzymują się w ciągu całego dnia.<sup>2</sup> U około 35% ciężarnych problem nudności i wymiotów nabiera istotnego znaczenia klinicznego, jest powodem absencji w pracy, wpływa też negatywnie na relacje rodzinne.<sup>3,4</sup> U niewielkiego odsetka pacjentek objawy prowadzą do odwodnienia i utraty masy ciała wymagających hospitalizacji.<sup>5</sup> Częstość występowania niepowściągliwych wymiotów ciężarnych oceniana jest na 0,3-1,0%. Stan ten charakteryzuje się uporczywymi wymiotami, utratą masy ciała przekraczającą 5%,

ketonurią, zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia) oraz odwodnieniem (duży ciężar właściwy moczu).<sup>5,6</sup>

Chociaż przyczyna nudności i wymiotów w czasie ciąży pozostaje niejasna, obserwacja, że ciąży powikłane całkowitym zaśnięciem groniastym (brak płodu) związane są z istotnymi klinicznie nudnościami i wymiotami wskazuje, że bodziec wytwarzany jest przez kosmówkę, a nie przez płód. U większości pacjentek początek nudności przypada na czwarty tydzień po ostatniej miesiączce. Szczyt nasilenia objawów zwykle następuje około 9 tygodnia ciąży. W 60% przypadków problem ustępuje samoistnie przed końcem pierwszego trymestru, a w 91% przypadków do 20 tygodnia ciąży.<sup>1</sup> Nudności i wymioty rzadziej występują u starszych wieloródek i kobiet palących tytoń. Uważa się, że jest to spowodowane mniejszą masą kosmówki u tych ciężarnych. W jednym z badań zaobserwowano, że u 63% wieloródek, u których wystąpiły nudności i wymioty, objawy te występowały także w poprzedniej ciąży.<sup>1</sup> Nudności i wymioty wiążą się ze zmniejszonym ryzykiem poronienia.<sup>7</sup>

Przebieg kliniczny nudności i wymiotów w czasie ciąży ściśle zależy od stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (human chorionic gonadotropin, hCG) (ryc. 1).<sup>8</sup> Teoretycznie hCG może stymulować jajnik do wytwarzania estradiolu, znanego czynnika wywołującego nudności i wymioty.

U kobiet w ciąży bliźniaczej oraz zaśniadowej, u których stężenie hCG jest większe niż u pozostałych ciężarnych, istnieje większe ryzyko wystąpienia tych objawów. Według innej teorii znaczenie ma niedobór witaminy B<sub>6</sub>, a stosowanie preparatów wielowitaminowych zawierających witaminy z tej grupy zmniejsza częstość występowania nudności i wymiotów. Chociaż wielokrotnie zwracano uwagę na czynnik psychologiczny jako przyczynę nudności i wymiotów w czasie ciąży, do tej pory brakuje wiarygodnych dowodów wspierających tę tezę.

Potencjalne, możliwe do zapobiegnięcia powikłania niepowściągliwych wymiotów ciężarnych obejmują obwodową neuropatię wywołaną niedoborem witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> oraz, poważniejszą, encefalopatię Wernickego spowodowaną niedoborem witaminy B<sub>1</sub>.<sup>9</sup> Stan ten, charakteryzujący się wystąpieniem triady objawów – oftalmoplegii (porażenia mięśni gałki ocznej), chodu ataktycznego oraz splątania – może wystąpić po minimum 3 tygodniach uporczywych wymiotów. Jeśli pacjentka leczona jest dożylnymi wlewami dekstrozy bez dodatku tiaminy, w trakcie metabolizmu dochodzi do gwałtownego zużycia dostępnej witaminy B<sub>1</sub>, co stanowi mechanizm spustowy wystąpienia ostrej encefalopatii. W jednym z opisów przypadków, obejmujących 19 pacjentek, u których rozwinęło się tego rodzaju powikłanie, u 74% w dalszej obserwacji stwier-

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City.  
Adres do korespondencji: Dr Niebyl, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, 200 Hawkins Dr., Iowa City, IA 52242, e-mail: jennifer-niebyl@uiowa.edu

dzano utrzymujące się powikłania neurologiczne.<sup>9</sup> W niektórych przypadkach ostateczne rozpoznanie ustalone jest dopiero podczas autopsji.

W porównaniu z dziećmi matek, których masa ciała wzrosła lub utrzymywała się na stałym poziomie na wczesnym etapie ciąży, noworodki kobiet, które w tym czasie utraciły masę ciała, cechowała mniejsza masa urodzeniowa, a wagowo znajdowały się w niższym przedziale centylowym w stosunku do wieku ciążowego. Co więcej, ryzyko, że urodzeniowa masa noworodka będzie poniżej 10 centyla, jest u tych pacjentek także większe.

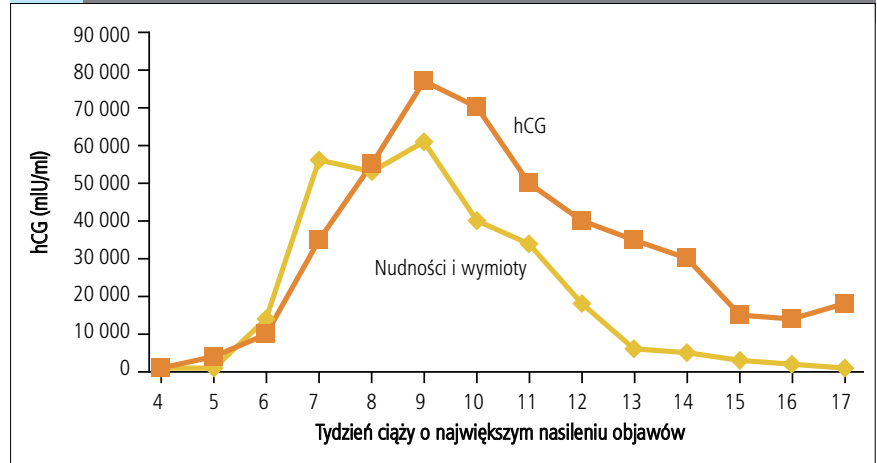
## Strategie postępowania i dowody

### Ocena stanu pacjentki

Należy odróżnić niepowściągliwe wymioty ciężarnych od innych stanów mogących być przyczyną nawracających wymiotów w czasie ciąży, włączając problemy gastroenterologiczne (np. zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki czy choroby dróg żółciowych), odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zaburzenia metaboliczne, takie jak kwasica ketonowa w cukrzycy, porfira czy choroba Addisona. Nudności i wymioty spowodowane ciążą rzadko mają swój początek później niż w ósmym tygodniu po ostatniej miesiączce.<sup>1</sup> Obecność gorączki, bólów brzucha lub głowy nie należą do typowych objawów towarzyszących niepowściągliwym wymiotom ciężarnych i w takich przypadkach należy poszukiwać innych przyczyn choroby. Badania laboratoryjne powinny obejmować oznaczenie ketonów w moczu, stężenia mocznika, kreatyniny, aminotransferaz alaninowej i asparaginowej, elektrolitów, amylazy i tyreotropiny we krwi (zaleca się również oznaczenie wolnej tyroksyny [fT<sub>4</sub>]), w przypadkach stwierdzenia supresji wydzielania tyreotropiny).

Ludzka gonadotropina kosmówkowa wykazuje krzyżowe wiązanie z receptorami dla tyreotropiny, stymulując tym samym gruczoł tarczycy, co powoduje supresję TSH u tych pacjentek. Ten objaw nadczynności tarczycy

RYCINA 1. Zależność między szczytem nasilenia nudności i wymiotów a stężeniem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG)



ustępuje samoistnie, a leczenie propylotouracylem nie łagodzi nudności i wymiotów.<sup>11</sup> U pacjentek z pierwotną nadczynnością tarczycy rzadko obserwuje się wymioty.<sup>12</sup> Stężenia T<sub>4</sub> i tyreotropiny u pacjentek z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych mogą przedstawiać się podobnie jak u pacjentek z chorobą Gravesa, jednak u tych pierwszych nie wystąpią objawy kliniczne tej choroby ani przeciwciała tarczycowe.<sup>13</sup> W przypadkach, w których stężenie fT<sub>4</sub> jest zwiększone, przy jednoczesnym braku objawów choroby Gravesa, badanie należy powtórzyć w późniejszym okresie ciąży, około 20 tygodnia, ponieważ wtedy u ciężarnych bez nadczynności tarczycy stężenia hormonów tarczycy się normalizują.<sup>13</sup> W celu wykrycia ciąży wielopłodowej lub zaśnięcia groniastego należy przeprowadzić diagnostykę ultrasonograficzną.

### Postępowanie

Ciężarnym należy doradzić, aby starały się unikać ekspozycji na zapachy, pokarmy lub suplementy diety, które wywołują nudności.<sup>14</sup> Zalicza się do nich tłuste i pikantne potrawy oraz doustne preparaty żelaza. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że pomocne może być spożywanie małych porcji pokarmu kilka razy dziennie oraz przyjmowanie płynów między posiłkami. Wskazane są także obojęt-

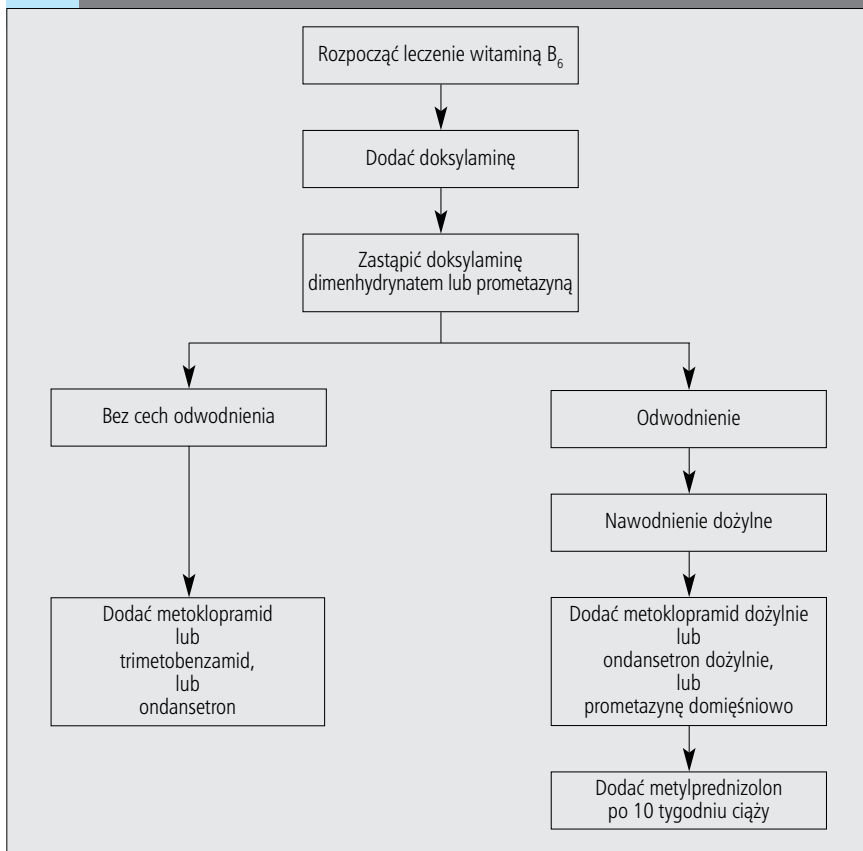
ne w smaku, suche preparaty wysokobiałkowe.<sup>15</sup> Tradycyjnie, w ramach radzenia sobie z nudnościami, doradzano ciężarnym trzymanie w pobliżu łóżka drobnych przekąsek, które dzięki szybkiemu wypełnieniu żołądka znoszą poranne nudności. Nie dysponujemy danymi pochodzącymi z badań randomizowanych, które pozwoliłyby porównać różne rodzaje diety w postępowaniu z nudnościami i wymiotami u ciężarnych. W jednym z krzyżowych badań, obejmującym 14 ciężarnych z nudnościami, posiłki zawierające przede wszystkim białko zmniejszały nasilenie nudności w stopniu większym niż posiłki zawierające równą ilość kalorii pochodzącą z węglowodanów i tłuszczu oraz posiłki niekaloryczne.<sup>16</sup>

Kobiety z uporczywymi nudnościami i wymiotami, u których stwierdza się duże stężenie ciał ketonowych, wymagają nawodnienia dożylnego oraz podaży preparatów wielowitaminowych zawierających tiaminę. Konieczna jest długotrwała kontrola stężenia ketonów w moczu oraz elektrolitów. Tym pacjentkom należy przepisywać także leki o działaniu przeciwwymiotnym (ryc. 2).<sup>17</sup>

### Leczenie farmakologiczne

Około 10% kobiet w ciąży powikłanej nudnościami i wymiotami wymaga leczenia farmakologicznego. Obejmuje

RYCINA 2. Leczenie farmakologiczne nudności i wymiotów w czasie ciąży



Imbir można dodać do leczenia farmakologicznego na każdym etapie. Żywnienie dojelitowe lub pozajelitowe należy zastosować w każdym przypadku odwodnienia lub postępującego spadku masy ciała, należy je jednak ograniczyć do pacjentek z utrzymującymi się nudnościami i utratą masy ciała niereagujących na żywienie jelitowe.

ono stosowanie witaminy B<sub>6</sub>, leków przeciwhistaminowych, prokinetycznych oraz innych preparatów.

Randomizowane badania kontrolowane placebo wykazały skuteczność witaminy B<sub>6</sub> (10–25 mg, co 8 h) w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą.<sup>18,19</sup> W jednym z badań różnica w punktacji nasilenia nudności po leczeniu, mierzona analogowym wykresem w skali od 1 do 10 (gdzie większa liczba punktów wskazuje na większe nasilenie objawów), wyniosła 4,3 u kobiet otrzymujących leczenie vs 1,8 w grupie kontrolnej. Podobnie w węgierskim Family Planning Program, w którym preparaty multiwitaminowe stosowano w okresie okołokoncepcyjnym, kobiety randomizowane do grupy otrzymującej preparat zawierający między inny-

mi 2,6 mg witaminy B<sub>6</sub> rzadziej zgłaszały nudności, wymioty i zawroty głowy (3,4 vs 7,4%), rzadziej też wymagały konsultacji lekarskiej z tego powodu (3,0 vs 6,6%), a różnice były istotne statystycznie.<sup>20</sup> Z drugiej strony, w innym prospektywnym badaniu, nie znaleziono zależności między stężeniem witaminy B<sub>6</sub> w surowicy a częstością porannych nudności i wymiotów.<sup>21</sup>

Preparat zawierający witaminę B<sub>6</sub> i doksyłaminę (Bendectin), czyli lek o działaniu przeciwhistaminowym, został wycofany przez producenta z rynku amerykańskiego w 1983 roku ze względu na doniesienia o możliwym działaniu teratogennym, które w ostateczności się nie potwierdziły.<sup>22</sup> Preparat o takim samym składzie wciąż jest dostępny w Kanadzie w postaci wolno

uwalniającej substancje czynne (Diclectin), a według badań obserwacyjnych jego stosowanie wiąże się z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów w czasie ciąży.<sup>23,24</sup> Doustne preparaty witaminy B<sub>6</sub> oraz doksyłamina (Unisom Sleep-Tabs) dostępne są w Stanach Zjednoczonych bez recepty. Skuteczność łącznego stosowania obu preparatów oceniono u ponad 6000 pacjentek, nie wykazując działania teratogennego.<sup>25</sup> W badaniach randomizowanych stosowanie tej kombinacji leków wiązało się z 70% zmniejszeniem nudności i wymiotów.<sup>26</sup> Zestawienie to jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu nudności i wymiotów w czasie ciąży przez American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).<sup>26</sup> (W Polsce doksyłamina jako substancja czynna dostępna jest jedynie w preparacie Tabcin Impakt stosowanym w leczeniu objawów przeziębieniowych, nie jest ona dostępna w preparatach, które można by rekomendować ciężarnym – RD).

Inne leki przeciwhistaminowe stosowane w nudnościach i wymiotach w czasie ciąży wymieniono w tabeli. Żaden z tych środków nie wykazuje działania teratogennego.<sup>23,27</sup>

W przypadku nieskuteczności leków przeciwhistaminowych zwykle przepisywane są fenotiazyna lub metoklopramid. Prochlorperazyna (Compazine) dostępna jest także w postaci liguwetek (Bukatel). Taka droga stosowania wiąże się z mniejszym stopniem sedacji i senności niż tabletki doustne.<sup>28</sup> (W Polsce tabletki Chloropernazinum – RD).

Metoklopramid (Reglan) jest czynnikiem prokinetycznym, antagonistą dopaminy. Jego stosowanie wiąże się z rzadkimi przypadkami późnych dyskinez i Food and Drug Administration (FDA) wydała ulotkę ostrzegającą przed powszechnym stosowaniem tego leku. Ryzyko wystąpienia powikłania tego typu zwiększa się z czasem trwania leczenia, zależy także od całkowitej, skumulowanej dawki. Nie należy stosować metoklopramidu dłużej niż 12 tygodni. Nie odnotowano innych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie ciąży. W jednym

TABELA

## Leczenie farmakologiczne nudności i wymiotów w czasie ciąży\*

Lek	Dawka doustna	Działania niepożądane	Kategoria FDA <sup>†</sup>	Komentarz
Witamina B <sub>6</sub> (pirydoksyna)	10-25 mg co 8 h		A	Witamina B <sub>6</sub> lub połączenie witaminy B <sub>6</sub> i leku przeciwhistaminowego zalecane są jako leczenie pierwszego rzutu
Połączenie witaminy B <sub>6</sub> i doksylaminy	Pirydoksyna 10-25 mg co 8 h; doksylamina 25 mg na noc, 12,5 mg rano w razie potrzeby plus 12,5 mg po południu w razie potrzeby	Sedacja	A	
Połączenie witaminy B <sub>6</sub> i doksylaminy, preparat o przedłużonym uwalnianiu (Diclectin, Kanada)	10 mg pirydoksyny i 10 mg doksylaminy, przedłużone uwalnianie; 2 tabletki na noc, 1 tabletką rano w razie potrzeby, 1 tabletką po południu w razie potrzeby			
<b>Leki przeciwhistaminowe</b>		Sedacja		
Doksylamina (Unisom Sleep Tabs)	12,5-25 mg co 8 h		A	
Difenhydramina (Benadryl)	25-50 mg co 8 h		B	
Meklizyna (Bonine)	25 mg co 6 h		B	
Hydroksyzyna (Atarax, Vistaril)	50 mg co 4-6 h		C	
Dimenhidrynat (Dramamine)	50-100 mg co 4-6 h		B	
<b>Fenotiazyny</b>		Objawy pozapiramidowe, sedacja		
Prometazyne (Phenergan)	25 mg co 4-6 h		C	Poważne uszkodzenia tkanek przy stosowaniu dożylnym (ostrzeżenie w ulotce); preferowana doustna, doodbytnicza lub domięśniowa droga podania
Prochlorperazyne (Compazine)	5-10 mg co 6 h		C	Dostępna także w postaci lingwetek
<b>Antagoniści dopaminy</b>		Sedacja, działanie antycholinergiczne		
Trimetobenzamid (Tigan)	300 mg co 6-8 h		C	
Metoklopramid (Reglan)	10 mg co 6 h	Opóźnione dyskinetyzje (ulotka ostrzegawcza)	B	Leczenie dłuższe niż 12 tygodni zwiększa ryzyko późnych dyskinetoz
Droperydol (Inapsine)	1,25-2,5 mg wyłącznie domięśniowo lub dożylnie		C	Ulotka ostrzegawcza dotycząca torsades de pointes
<b>Antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy</b>		Zaparcia, biegunki, bóle głowy, zmęczenie		
Ondansetron (Zofran)	4-8 mg co 6 h		B	Dostępny także jako tabletką rozpuszczalną, droższą od tabletki klasycznej
<b>Glikokortykosteroidy</b>				
Metylprednizolon (Medrol)	16 mg co 8 h przez 3 dni, następnie stopniowo zmniejszać dawkę przez 2 tygodnie	Nieznacznie podwyższone ryzyko rozszczepu wargi w przypadku stosowania przed 10 tygodniem ciąży	C	Należy unikać stosowania przed 10 tygodniem ciąży; w celu ograniczenia poważnych działań u matki leczenie należy ograniczać do maksymalnie 6 tygodni
<b>Preparaty imbiru</b>	125-250 mg co 6 h	Refluks, zgaga	C	Dostępny bez recepty jako suplement diety

\*Przedstawiony wykaz leków nie jest wyczerpujący. FDA – Food and Drug Administration.

<sup>†</sup>Kategorie FDA: A – badania kontrolowane nie wykazały ryzyka; B – brak dowodów na ryzyko u ludzi; C – nie można wykluczyć ryzyka; D – istnieją dowody na ryzyko oraz X – przeciwwskazane w czasie ciąży.

z ostatnich badań randomizowanych metoklopramid stosowany dożylnie okazał się równie skuteczny w leczeniu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych jak stosowana dożylnie prometazyna (Phenergan), jednak metoklopramid rzadziej wywoływał działania niepożądane w postaci senności i zawrotów głowy.<sup>29</sup> Izraelskie badanie kohortowe, którym objęto 3458 kobiet przyjmujących metoklopramid w pierwszym tryestrze ciąży (w większości przypadków przez 1-2 tygodnie), nie wykazało istotnego związku między ekspozycją na lek a ryzykiem wad wrodzonych, małej masy urodzeniowej, porodu przedwczesnego czy zgonu okołoporodowego.<sup>30</sup>

Coraz częściej w leczeniu niepowściągliwych wymiotów w czasie ciąży stosowani są antagoniści receptora 5-hydroksytryptaminy typu 3, do których należy ondansetron (Zofran), jednak informacje na temat ich bezpieczeństwa u ciężarnych są ograniczone.<sup>31</sup> W randomizowanym badaniu porównującym ondansetron i prometazynę oba leki okazały się równie skuteczne, przy czym ondansetron wykazywał mniejsze działanie sedatywne.<sup>32</sup> W opisie 169 dzieci, których matki zażywały w pierwszym tryestrze ciąży ondansetron, u 3,6% stwierdzono duże wady wrodzone, ale ten wskaźnik nie różnił się istotnie od wskaźnika wad w dwóch grupach kontrolnych.<sup>31</sup>

Droperydol (Inapsine) był swego czasu z powodzeniem stosowany w leczeniu nudności i wymiotów w czasie ciąży, jednak ze względu na związane z nim ryzyko obecnie stosowany jest znacznie rzadziej. Lek może powodować wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, aż do wystąpienia torsade de pointes – zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Zgony odnotowano nawet u pacjentów, którzy otrzymali dawki mniejsze niż standardowo zalecane. W rezultacie stosowanie droperydolu zostało obwarowane ostrzeżeniem dotyczącym wszystkich grup pacjentów, z zaleceniem, aby u każdego z nich wykonywać 12-odprowadzeniowe EKG przed, w trakcie, i trzy godziny po podaniu leku.<sup>33</sup>

W przypadkach nawracających wymiotów opcją może być metylprednizolon. W randomizowanym badaniu obejmującym 40 kobiet wykazano jego większą skuteczność w zwalczaniu nudności i wymiotów w ciąży w porównaniu z prometazyną.<sup>34</sup> Z kolei w większym liczebnie badaniu, obejmującym 110 pacjentek, nie wykazało istotnych różnic w odsetku ponownych hospitalizacji ciężarnych leczonych metylprednizolonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.<sup>35</sup> W drugim z wymienionych badań wszystkie ciężarne otrzymywały zarówno glikokortykosteroidy, jak i dożylnie prometazynę w dawce 25 mg oraz metoklopramid (Reglan) w dawce 10 mg.

Na podstawie metaanalizy czterech badań stwierdzono, że stosowanie glikokortykosteroidów przed 10 tygodniem ciąży wiązało się z 3-4-krotnie większym ryzykiem rozszczepu wargi z rozszczepem podniebienia lub bez, przy czym im większe dawki stosowano, tym większe było ryzyko wystąpienia wady. Z tego powodu nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów przed 10 tygodniem ciąży.<sup>36</sup>

### Alternatywne i komplementarne metody leczenia

Badania poświadczone alternatywnym metodom leczenia nudności i wymiotów w czasie ciąży, takim jak akupunktura czy stosowanie preparatów imbiru, nie przyniosły jednoznacznych wyników. W jednym z badań randomizowanych, którym objęto 33 pacjentki z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, akupunktura zmniejszyła nasilenie objawów w porównaniu z grupą, w której wykonywano zabiegi akupunktury pozorowanej.<sup>37</sup> W innym badaniu porównującym tradycyjną i pozorowaną akupunkturę u 55 ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami nie stwierdzono różnic między grupami.<sup>38</sup>

Wyniki randomizowanych badań oceniających akupresurę punktu Neiguan P6, zlokalizowanego w okolicy nadgarstka, z użyciem opasek Sea-Band lub Bio-band<sup>39,40</sup> były nieśpójne i nie pozwoliły na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, a ich dodatkowym ograniczeniem był brak śle-

pej próby. W największym badaniu<sup>39</sup> nie stwierdzono, aby akupresura przynosiła realne korzyści. Badania randomizowane dotyczące skuteczności opaski ReliefBand, która jest źródłem impulsów elektrycznych stymulujących punkt P6 wykazały, że u pacjentek losowo przydzielonych do grupy noszącej aktywne urządzenie, w porównaniu z grupą stosującą imitację opaski, nudności i wymioty występowały rzadziej, za to wzrastało prawdopodobieństwo zwiększenia masy ciała (77 vs 54%, z przeciętnym przyrostem masy ciała 2,5 vs 1,3 kg). Obserwowane różnice były istotne statystycznie. Ograniczeniem tego badania, jak w poprzednim przypadku, był brak zaślepienia prób przy ocenie wyników.

Badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą dostarczyły dowodów na korzystne działanie imbiru w postępowaniu z nudnościami i wymiotami w czasie ciąży.<sup>42</sup> W czterech badaniach randomizowanych, obejmujących łącznie 675 uczestniczek, preparat imbiru w kapsułkach (bez smaku) okazał się skuteczniejszy od placebo,<sup>43-45</sup> w dwóch innych badaniach skuteczność imbiru była porównywalna ze skutecznością witaminy B<sub>6</sub>.<sup>42</sup> Działania niepożądane imbiru (refluks żołądkowo-przełykowy i zgaga) nie stanowiły istotnego problemu. W jednym z badań obserwacyjnych u 187 pacjentek porównano imbir z innymi nieteratogennymi czynnikami – jego stosowanie nie wiązało się z istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi ani ze zwiększonym ryzykiem niepomyślnego zakończenia ciąży.<sup>45</sup> Preparaty imbiru uważane są raczej za suplement diety niż lek, stąd ich obecność na rynku nie jest regulowana przez FDA, apteki szpitalne mogą ich nie posiadać.

### Postępowanie w przypadkach opornych na leczenie

Pacjentki, u których nudności i wymioty nie poddają się leczeniu ambulatoryjnemu, wymagają nawadniania dożylnego i suplementacji składników odżywczych. Skuteczne może być żywienie przez sondę dojelitową, chociaż u niektórych pacjentek w dalszym ciągu utrzymują się uporczywe wy-

mioty.<sup>46</sup> Całkowite żywienie pozajelitowe związane jest z istotnym ryzykiem posocznicy wywołanej zakażeniem włośnicy dożylnego (25%),<sup>47</sup> a w czasie ciąży powikłaniem stosowania emulsji lipidowych może być stłuszczenie wątroby. Biorąc pod uwagę powyższe zagrożenia, żywienie pozajelitowe należy zarezerwować dla pacjentek z istotnym klinicznie ubytkiem masy ciała (>5%), które nie reagują na leki przeciwwymiotne, a ich stan nie poprawia się przy stosowaniu żywienia dojelitowego.<sup>12,26</sup>

## Kwestie nierozstrzygnięte

Przyczyna lub też przyczyny nudności i wymiotów w czasie ciąży pozostają niejasne. Mechanizm działania witaminy B<sub>6</sub> nie jest znany. Zaledwie w kilku dużych badaniach określono optymalne leczenie nudności i wymiotów w czasie ciąży, brakuje danych pozwalających zidentyfikować czynniki predykcyjne odpowiedzi na terapię. Stężenie witaminy B<sub>6</sub> nie pozwala przewidzieć odpowiedzi na leczenie nią.<sup>21</sup>

## Wytyczne towarzystw specjalistycznych

ACOG opublikowało algorytm postępowania w nudnościach i wymiotach w czasie ciąży (ryc. 2)<sup>26</sup> i rekomendacje przedstawione w niniejszym artykule pozostają w zgodzie z tymi wytycznymi. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada wydało podobne rekomendacje.<sup>48,49</sup>

## Wnioski i rekomendacje

Pacjentka opisana na wstępie artykułu ma nudności i wymioty w pierwszym trymestrze ciąży, następuje u niej utrata masy ciała, zatem wskazane jest leczenie farmakologiczne. Ważne jest, aby w diagnostyce uwzględnić także inne możliwe przyczyny nudności i wymiotów we wczesnej ciąży, takie jak migreny czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Należy oznaczyć w surowicy stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz alaninowej i asparaginowej, elektroli-

tów oraz amylazy. Pomocna może się okazać konsultacja dietetyczna (np. małe, często spożywane posiłki). Biorąc pod uwagę dane pochodzące z badań randomizowanych wskazujących na skuteczność witaminy B<sub>6</sub> i doksylaminy, zaleciłabym tę kombinację leków (witamina B<sub>6</sub> [pirydoksyna], 10-25 mg co 8 h i doksylamina 25 mg przed snem oraz 12,5 mg rano i po południu). Jeżeli leczenie okazałoby się nieskuteczne, kolejnymi lekami, które można w tej sytuacji spróbować podać, byłyby fenotiazyna, metoklopramid lub ondansetron. Metylprednizolon należy zarezerwować dla pacjentek z chorobą niepoddającą się leczeniu innymi preparatami, po 10 tygodniu ciąży. Terapie alternatywne, takie jak preparaty imbiru czy akupunktura mogą być stosowane na każdym etapie.

Ciężarne z objawami odwodnienia powinny otrzymać nawodnienie dożylne z uzupełnieniem witamin, zwłaszcza tiaminy. Jeżeli 12 h po leczeniu dożylnym wymioty się utrzymują, konieczna jest hospitalizacja. Żywienie dojelitowe<sup>48</sup> lub pozajelitowe powinno być zarezerwowane dla pacjentek, u których ubytek masy ciała postępuje pomimo stosowanej farmakoterapii.<sup>26</sup>

Nie zgłoszono konfliktu interesów dotyczących powyższego artykułu.

Oświadczenie autorki wraz z pełnym tekstem artykułu jest dostępne na stronie NEJM.org. Podziękowania dla dr Barbary Stegmann za konsultację epidemiologiczną oraz pomoc w charakterystyce cytowanych badań, a dla dr T. Murphy Goodwin za dostarczenie danych do ryciny 1.

From the New England Journal of Medicine 2010;363:1544-50. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010, 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENNICTWO

- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993;43:245-8.
- Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:931-7.
- Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:Suppl:S220-S227.

- Mazzotta P, Stewart D, Atanackovic G, Koren G, Magee LA. Psychosocial morbidity among women with nausea and vomiting of pregnancy: prevalence and association with anti-emetic therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:129-36.
- Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597-605.
- Bashiri A, Neumann L, Maymon E, Katz M. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:135-8.
- Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcomes: an epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1304-11.
- Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:1123-6.
- Gárdián G, Vörös E, Járdánházy T, Ungureán A, Vécsei L. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Scand* 1999;99:196-8.
- Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:906-9.
- Kirshon B, Lee W, Cotton DB. Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71:1032-4.
- Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17:207-18.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333-7.
- Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:123-51.
- Newman V, Fullerton JT, Anderson PO. Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1993;22:483-90.
- Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, et al. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 1999;277:G855-G861.
- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000145.
- Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991;78:33-6.
- Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R-A. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881-4.
- Czeizel AE, Dudás I, Fritz G, Técsői A, Hanck A, Kunovits G. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:181-5.
- Schuster K, Bailey LB, Dimperio D, Mahan CS. Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:75-9.
- McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects. I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50:27-37.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
- Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health* 1995;86:66-70.
- Holmes LB. Teratogen update: Bendectin. *Teratology* 1983;27:277-81.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:803-14.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Singh S, Sharma D, Chaudhary A. Evaluation of prochlorperazine buccal tablets (Bukatel) and metoclopramide oral tablets in the treatment of acute emesis. *J Indian Med Assoc* 1999;97:346-7.
- Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:975-81.

30. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.
31. 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; 111:940-3.
32. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1565-8.
33. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
34. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Godwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:921-4.
35. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1250-4.
36. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
37. Carlsson CPO, Axemo P, Bodin A. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:273-9.
38. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:184-8.
39. O'Brien B, Relyea MJ, Taerum T. Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:708-15.
40. Dundee JW, Sourial FB, Ghaly RG, Bell PE. P6 acupressure reduces morning sickness. *J R Soc Med* 1988;81:456-7.
41. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:129-35.
42. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005;105: 849-56.
43. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97:577-82.
44. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:19-24.
45. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1374-7. [Erratum, *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1140.]
46. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1996;88:343-6.
47. Folk JJ, Leslie-Brown HF, Nosovitch JT, Silverman RK, Aubry RH. Hyperemesis gravidarum: outcomes and complications with and without total parenteral nutrition. *J Reprod Med* 2004;49:497-502.
48. Levichek Z, Atanackovic G, Oepkes D, et al. Nausea and vomiting of pregnancy: evidence-based treatment algorithm. *Can Fam Physician* 2002;48:267-8, 277.
49. Arsenaault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynecol Can* 2002;24:817-31.