


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Prolonged nausea and vomiting during pregnancy (Hyperemesis gravidarum): a literature review

Matas Kalinauskas<sup>1</sup>, Akvilė Papievytė<sup>1</sup>, Gabija Tamaliūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

### Abstract

Nausea and vomiting during pregnancy is a common condition that affects 50 to 90% of pregnant women during the first trimester of pregnancy. When vomiting is severe or prolonged during pregnancy, it is called hyperemesis gravidarum (HG) - a condition associated with electrolyte and acid-base imbalances, malnutrition, and weight loss. Although HG is less common than simple nausea and vomiting during pregnancy, it is considered one of the most common causes of hospitalization during the first trimester of pregnancy. There is currently no known clear mechanism for the development of HG, however, according to the authors of various sources, it is a multi-etiological disease. The placenta and its secreted hormones are thought to play a key role in the development of HG. The influence of leptin, growth hormone, thyroid hormones, *Helicobacter pylori*, biotin, and other factors on HG development is also investigated in the literature. A single definition of HG has not yet been validated, and clinical signs and patient complaints are used to make a clinical diagnosis. Untreated prolonged vomiting in pregnant women is complicated by electrolyte imbalance, dehydration, ketoacidosis, malnutrition, fetal growth failure, and life-threatening complications: Wernicke's encephalopathy. In clinical practice, it is important to recognize and manage the early symptoms of HG in order to prevent more severe maternal and fetal health disorders. There are approved clinical tools for this - PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring index to assess the severity of symptoms. HG treatment is usually symptomatic, to suppress vomiting, restore water and electrolyte balance, correct acid – base imbalances and ensure a complete diet. For treatment pharmacological and non-pharmacological methods are used: acupressure, ginger consumption. In more severe cases, HG is treated with drugs, depending on the duration of pregnancy, starting treatment with the least teratogenic drugs.

**Keywords:** hyperemesis gravidarum, nausea, vomiting, pregnancy, outcomes, maternal, fetal, treatment.

## Užsitęsęs nėščiųjų pykinimas ir vėmimas (*Hyperemesis gravidarum*): literatūros apžvalga

Matas Kalinauskas<sup>1</sup>, Akvilė Papievytė<sup>1</sup>, Gabija Tamaliūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

### Santrauka

Pykinimas ir vėmimas nėštumo metu yra dažna būklė, pasireiškianti nuo 50 iki 90% nėščių moterų per pirmąjį nėštumo trečdį. Kuomet vėmimas nėštumo metu yra stiprus ar užsitęsęs, jis vadinamas *hyperemesis gravidarum* (HG) - būklė susijusi su elektrolitų ir rūgščių – šarmų pusiausvyros sutrikimu, mitybos nepakankamumu ir svorio kritimu. Nors HG rečiau paplitusi nei paprastas pykinimas ir vėmimas nėštumo metu, tačiau yra laikoma viena dažniausia hospitalizavimo priežastimi pirmo nėštumo trimestro metu.

Šiuo metu nėra žinomo aiškaus HG išsivystymo mechanizmo, visgi, įvairių šaltinių autorių nuomone, tai - polietiologinė liga. Manoma, jog HG išsivystyme svarbų vaidmenį atlieka placenta bei jos išskiriami hormonai. Taip pat literatūroje nagrinėjama leptino, augimo hormono, skydliaukės hormonų, *Helicobacter pylori*, biotino ir kitų veiksnių įtaka HG išsivystymui.

Kol kas nėra patvirtinto vieno HG apibrėžimo, o siekiant nustatyti klinikinę diagnozę, remiamasi klinikiniais požymiais ir pacientės skundais. Negydomas užsitęsęs nėščiųjų vėmimas komplikuojasi elektrolitų pusiausvyros sutrikimu, dehidracija, ketoacidoze, mitybos nepakankamumu, vaisiaus augimo sutrikimu ir gyvybei pavojingomis komplikacijomis: Wernicke encefalopatija. Klinikinėje praktikoje yra svarbu atpažinti ir suvaldyti ankstyvuosius HG simptomus, kad pavyktų išvengti sunkesnių motinos ir vaisiaus sveikatos sutrikimų. Tam yra patvirtintos klinikinės priemonės - PUQE (unikalus vėmimo ir pykinimo kiekybinis įvertinimas nėštumo metu) balų skaičiavimo sistema, simptomų sunkumui įvertinti.

HG gydymas dažniausiai simptominis – siekiama slopinti vėmimą, atkurti vandens ir elektrolitų pusiausvyrą, koreguoti rūgščių – šarmų pusiausvyrą bei užtikrinti pilnavertę mitybą. Mėginama gydyti tiek medikamentinėmis priemonėmis, tiek nemedikamentiniais gydymo metodais: akupresūra, imbiero vartojimas. Sunkesniais atvejais HG gydoma vaistais, atsižvelgiant į nėštumo trukmę, pradedama gydyti mažiausiai teratogeniškai veikiančiais medikamentais.

**Raktiniai žodžiai:** hyperemesis gravidarum, pykinimas, vėmimas, nėštumas, išeitys, motinos, vaisiaus, gydymas.

## Ivadas

Pykinimas ir vėmimas nėštumo metu yra įprasta, tačiau varginanti būklė, kurią patiria nuo 50 iki 90% moterų [1]. Nors daugeliu atveju šie simptomai išnyksta po pirmojo nėštumo trimestro, 10% moterų jie trunka ilgiau nei 22 nėštumo savaites ir gali turėti įtakos kasdieniniam moters gyvenimui bei gebėjimui dirbti [2]. Moterims, kurias nėštumo metu vargina stiprus, užsitęsęs pykinimas ir vėmimas, gali pasireikšti *hyperemesis gravidarum* (HG) – būklė, susijusi su elektrolitų ir rūgščių – šarmų pusiausvyros sutrikimu, mitybos nepakankamumu ir svorio kritimu [3]. HG pasireiškimo dažnis varijuoja nuo 0,5 – 2% nėščių moterų (1), tačiau tai yra dažniausia hospitalizavimo priežastis pirmojo nėštumo trimestro metu [4]. Ankstyva HG diagnozė yra svarbi siekiant išvengti motinos ir vaisiaus/naujagimio komplikacijų [5]. Literatūros apžvalgoje aptariami pagrindiniai šios ligos etiologiniai, diagnostiniai, gydymo aspektai bei susijusios komplikacijos.

## Etiologija

Šiuo metu jokio aiškaus patogenezės mechanizmo, kaip išsivysto HG, nėra nustatyta, tačiau daugumos autorių nuomone *hyperemesis gravidarum* yra polietiologinė liga. Didelį vaidmenį HG išsivystyme atlieka placenta bei jos išskiriami hormonai. Žmogaus choriono gonadotropino (hCG), estrogeno, progesterono bei prolaktino įtaka yra ištirta kelių autorių. Taip pat literatūroje aprašomi ir leptino, augimo hormono, skydliaukės hormonų, *Helicobacter pylori*, biotino, genetinė predispozicija, socialinės bei psichoemocinės būklės įtaka HG išsivystymui [3, 6, 7, 8]. Tikėtina, kad kombinuotas šių faktorių veikimo mechanizmas dalyvauja ligos išsivystyme. Šioje publikacijoje apžvelgsime labiausiai tikėtinius veiksnius HG etiologijoje.

## Hormonų poveikis

Kraujo serumo hCG ir progesteronas, kurie pirmajame trimestre išskiriami placentos ir geltonojo kūno, susiję su jaučiamais simptomais, kuriuos patiria HG sergančios moterys. Dėl šios priežasties manoma, jog šių hormonų pusiausvyros sutrikimas gali predisponuoti HG išsivystymą [6, 7,

8]. Taip pat atliktos studijos, kurios įvertino estrogeno ir leptino vaidmenį HG patogenezėje [3].

## hCG:

Kai kurių autorių atliktos studijos nerodo tiesioginio hCG poveikio HG etiologijoje, tačiau nurodo priklausomybę tarp HG ir būklių, dėl kurių didėja hCG koncentracija kraujyje, tokių kaip daugiavaisis nėštumas, molarinis nėštumas, Dauno sindromas, moteriškos lyties vaisius [3, 6]. Atlikta metaanalizė 18 studijų analizė parodė, jog tik 11 iš jų turėjo patvirtintą asociaciją HG ir aukšto serumo hCG. Svarbu paminėti, jog visos šios publikacijos nurodė tik priklausomybę, o ne galimą patogenezės mechanizmą [6]. Keletas atliktų studijų nurodo padidėjusią hCG koncentraciją kraujyje, tačiau pastovaus ir patikimo rezultato didesniuose tyrimuose neaptikta [3]. Todėl buvo iškelta teorija, jog patogenezėje svarbus ne hCG kiekis kraujyje, o pačio hormono izoformos subtipas. Skirtingi subtipai turi skirtingus veikimo pusperiodžius bei skirtingą afinitetą liuteinizuojančiui hormonui (LH) ir skydliaukę – stimuliuojančio hormono (TSH) receptoriams. Taip pat tam įtakos turi ir individualus jautrumas hCG, kuris galimai yra lemiamas genetinių veiksnių [3, 8, 9]. Taigi, remiantis literatūros duomenimis, tvirtai teigti negalima, jog hCG tikrai dalyvauja HG išsivystymo patogenezėje, bet atmesti šio hormono dalyvavimo taip pat negalime.

## Progesteronas:

Kaip ir hCG progesterono koncentracija pasiekia piką pirmajame trimestre. Buvo iškelta hipotezė, jog progesteronas, slopindamas virškinamojo trakto lygiųjų raumenų kontraktiškumą bei tonusą ir taip sukeldamas skrandžio disritmijas, pykinimą, vėmimą, galimai dalyvauja HG patogenezėje. Literatūroje aprašyti rezultatai yra tokie, jog jokios koreliacijos tarp progesterono ir HG išsivystymo nebuvo rasta [3, 6].

## Estrogenas:

Vienas iš pašalinių poveikių vartojant estrogeno preparatus yra pykinimas, nes žinoma, jog estrogenas veikia virškinamąjį traktą slopindamas skrandžio evakuaciją bei turinio slinkimo laiką. Todėl buvo iškelta teorija, jog didelė estrogeno koncentracija motinos kraujyje, ypač moterims, kurios yra nutukusios, gali būti asocijuota su HG

patogeneze. Tačiau literatūroje aprašomi atvejai, kai moterys, sergančios HG, pasižymi greitesne turinio evakuacija iš skrandžio ir greitesne peristaltika. Iki šiol nėra atliktų studijų, kurios pateiktų tvirtą estrogeno koncentracijos HG patogenezeje priklausomybę [3, 6, 8].

Leptinas:

Tai hormonas, dalyvaujantis reguliuojant kūno masę. Neseniai atrasta, jog jo išskyrimą reguliuoja placenta [3, 10]. Literatūroje aprašoma, jog atliktame tyrime buvo rasta mažesnė leptino koncentracija moterims su HG (n=20) negu kontrolinei grupei (n=20) [3]. Tačiau tvirtai teigti, jog leptino koncentracija turi įtakos HG išsivystymui, dar negalima. Reikalingi didesnės apimties moksliniai tyrimai, kad būtų įrodytas leptino vaidmuo HG patogenezeje.

Helicobacter pylori:

Yra žinoma, jog pacientams, turintiems patvirtintą H. pylori infekciją, dažnesni virškinamojo trakto sutrikimai (dispepsija, gastritas, opaligė). Dėl to moterims su užsitęsusiu gausiu vėmimu bei pykinimu nėštumo laikotarpyje buvo iškelta hipotezė, jog tai gali koreliuoti su predisponuojančia H. pylori infekcija [6]. 2017 m. Olandijoje atliktame tyrime buvo aptariama H. pylori infekcija ir jos įtaka nėštumo metu atsirandančio vėmimo ir pykinimo sunkumui. Iš 5549 moterų 1932 skundėsi retkarčiais atsirandančiu vėmimu ir 601 (10,8%) iš jų skundėsi kasdieniniu vėmimu. Iš viso 2363 moterims buvo patvirtinta H. pylori infekcija. Autoriai teigia, jog kasdieniniu vėmimu skūstis labiau linkusios moterys, kurioms patvirtinta ši infekcija (64,4%), negu moterims, kurioms nerasta infekcijos (36,5%) [11]. Taip pat Egipte atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 80 sveikų nėščių moterų ir 80 moterų, kurioms patvirtintas HG diagnozė, buvo paskelbta H. pylori infekcijos įtaka HG išsivystymui. Iš 80 moterų su patvirtinta HG diagnoze 71 moteriai (88%) buvo nustatyta H. pylori infekcija, tuo tarpu sveikoje moterų grupėje tik 24 moterims (30%) nustatyta infekcija. Autoriai padarė išvadą, jog atliktame tyrime H. pylori galėjo predisponuoti HG išsivystymą bei simptomų sunkumą [12]. Nors ir nėra atlikta pakankamai tyrimų, kad būtų galima užtikrintai teigti, jog H. pylori dalyvauja HG išsivystyme, Amerikos akušerių ir ginekologų koledžas (ACOG) tvirtina, jog H. pylori gydymas

nėščiosioms yra saugus ir gali būti naudingas refrakterinės HG gydymui [6].

Genetika:

Pacientės šeimos istorijoje buvusi ar esama patvirtinta hyperemesis gravidarum diagnozė didina tikimybę jai taip pat sirgti šia liga, ypač, jei asmuo, turintis šią diagnozę, yra pacientės motina arba sesuo. Apie genetinę predispoziciją įtaką HG jau buvo žinoma prieš kelis dešimtmečius [3, 6]. Fejzo et al. atliktame tyrime buvo iškeliami šeiminės anamnezės dalyvavimas HG išsivystyme. Buvo apklaustos 1224 pacientės, sergančios HG. 28% pacienčių teigia, jog HG diagnozė buvo patvirtinta ir jų motinoms, 19% atžymi, kad HG buvo diagnozuota sesei, o 9% tiriamųjų teigia, jog 2 arba daugiau artimų giminaičių turėjo šią ligą. Taip pat verta pažymėti, kad 25% pacienčių, sergančių sunkia HG forma, kuriai buvo reikalinga visiška parenterinė mityba arba nasogastrinio zondo įvedimas, teigia, jog jų seserims taip pat buvo diagnozuota ši liga [13]. Atsižvelgiant į tai galima spręsti, jog genetinė predispozicija ne tik turi įtakos HG išsivystymui, bet ir jos formos sunkumui.

#### Klinikinė diagnozė

Remiantis Amerikos akušerių ir ginekologų koledžo (ACOG) gairėmis dėl pykinimo ir vėmimo nėštumo metu (2015 m.), nėra patvirtinto vieno HG apibrėžimo. Siekiant nustatyti šią klinikinę diagnozę, dažniausiai remiamasi šiais diagnostiniais kriterijais: nuolatinis vėmimas, nesusijęs su kitomis priežastimis, ketonai šlapime, elektrolitų disbalansas (hipokalemija, hiponatremija), kepenų funkciją atspindinčių fermentų padidėjimas, skydliaukės hormonų pokyčiai, rūgščių – šarmų pusiausvyros sutrikimai (metabolinė acidozė), vitaminų ir mineralų trūkumas (vit. B1, geležies, kalcio, folio rūgšties) bei svorio netekimas (5% nėščiosios kūno svorio) [14]. Ši būklė taip pat gali sąlygoti dehidratacijai būdingų simptomų atsiradimą: ortostatinę hipotenziją, tachikardiją, odos sausumą, letargiją [6].

Dauguma gydytojų stengiasi suvaldyti ankstyvuosius nėščiųjų pykinimo ir vėmimo simptomus tam, kad pavyktų išvengti sunkesnių komplikacijų [15]. Siekiant atpažinti ir įvertinti ankstyvuosius HG simptomus buvo sukurta ir patvirtinta PUQE (unikalus vėmimo ir pykinimo

kiekybinis įvertinimas nėštumo metu) balų skaičiavimo sistema (1 lentelė), apibrėžianti vėmimo, jaučiamo šleikštulio epizodų skaičių per dieną bei pykinimo trukmę valandomis [6]. Remiantis šia skaičiavimo sistema, bendras balas

1 lentelė. Unikalus vėmimo ir pykinimo kiekybinis įvertinimas nėštumo metu – PUQE indeksas.

apskaičiuojamas susumavus trijų klausimų balus (nuo 3 iki 15 balų). Pykinimo sunkumas skirstomas į lengvas =  $\leq 6$ , vidutinis = 7 - 12, sunkus =  $\geq 13$  [15].

1. Kiek vidutiniškai laiko per dieną Jūs pykina ar jaučiate šleikštulį?				
> 6 val. (5 balai)	4 – 6 val. (4 balai)	2 – 3 val. (3 balai)	$\leq 1$ val. (2 balai)	Nepykina (1 balas)
2. Kiek vidutiniškai kartų per dieną Jūs vemiate?				
> 7 (5 balai)	5 – 6 (4 balai)	3 – 4 (3 balai)	1 – 2 (2 balai)	Nei karto (1 balas)
3. Kiek vidutiniškai kartų per dieną žiaukčiojate ar patiriate vėmimo refleksą be turinio pašalinimo pro burną?				
> 7 (5 balai)	5 – 6 (4 balai)	3 – 4 (3 balai)	1 – 2 (2 balai)	Nei karto (1 balas)

Visgi visoms nėščioms moterims, kurios skundžiasi pykinimu ir vėmimu, svarbu HG atskirti nuo kitų panašius simptomus sukeliančių ligų. HG diferencinei diagnozei svarbus laikas nuo simptomų pradžios, todėl yra laikoma, kad pykinimas ar vėmimas, prasidedantis po 9 nėštumo savaitės, nėra būdingas HG. Taip pat HG diagnozę nėščiosioms reikia atmesti pasireiškus pykinimui ir vėmimui bei esant infekcijos požymiams, pilvo, epigastriumo skausmams ar viduriavimui [16]. Todėl, pasireiškus bet kokiems papildomiems simptomams, svarbu HG atskirti nuo lėtinių ligų, galimai buvusių dar iki nėštumo (2 lentelė) [14].

2 lentelė. Pykinimo ir vėmimo nėštumo metu diferencinė diagnostika

<b>Virškinimo trakto ligos</b>	Gastroenteritas, gastroparezė, tulžies takų ligos, hepatitai, žarnyno nepraeinamumas, pankreatitas, apendicitas.
<b>Urogenitalinės sistemos ligos</b>	Pielonefritas, uremija, inkstų akmenligė, kiaušidžių apsisukimas, degeneracinė gimdos lejomoma.
<b>Medžiagų apykaitos ligos</b>	Diabetinė ketoacidozė, Adisono liga, hipertiroidizmas, hiperparatiroidizmas.
<b>Neurologiniai sutrikimai</b>	Vestibuliariniai pažeidimai, migreninis galvos skausmas, centrinės nervų sistemos navikai,
<b>Kitos įvairios būklės</b>	Apsinuodijimas vaistais ar jų netoleravimas, psichologinės būklės.
<b>Su nėštumu susijusios būklės</b>	Preeklampsija.

## Komplikacijos motinai

Užsitęsio nėščiųjų pykinimo ir vėmimo metu anksčiausiai išryškėja elektrolitų pusiausvyros sutrikimai - hiponatremija ir hipokalemija. Klinikiniai lengvos hiponatremijos požymiai nėra specifiniai, todėl juos sunku atskirti nuo HG simptomų, tačiau ryškus natrio trūkumas kraujo serume gali sukelti raumenų mėšlungį ar silpnumą, traukulius, refleksų susilpnėjimą, asmenybės pokyčius, sumišimą, ataksiją, mieguistumą. Greita hiponatremijos korekcija yra ypač pavojinga ir gali sukelti osmosinį diferenciacijos sindromą [1]. Tuo tarpu sumažėjęs kalio kiekis kraujo serume gali sąlygoti rbdomiolizės išsivystymą, todėl hipokalemijos korekcija reikalauja didelių pastangų [17].

HG sergančioms nėščioms moterims taip pat gali išryškėti mitybos elementų trūkumas. Vienas jų - tiamino (vit. B1) trūkumas ir jo sąlygota Wernicke encefalopatija. Sindromui būdingi neurologiniai simptomai: mieguistumas, sumišimas, hiporefleksija, ataksija ar okumotoriniai simptomai - nistagmas, oftalmoplegija [6]. Nors ši būklė pasireiškia retai, įprastai yra grįžtama ir lengvai koreguojama, tačiau negydoma encefalopatija gali būti tiek savaiminio, tiek planuoto nėštumo nutraukimo priežastimi [18]. Nustatyta, jog sunkūs HG simptomai nėščiosioms gali sukelti rimtų psichologinių padarinių. Didėja nerimo, sunkios depresijos, potrauminio streso sindromo rizika, kai sąlygotos neigiamos patirties, moterys pradeda vengti kito nėštumo [9].

Kitą kliniškai reikšmingą poveikį turi ir riebaluose tirpių vitaminų, ypač vit. K, trūkumas. Sumažėjęs vit. K kiekis gali sąlygoti koagulopatijos išsivystymą bei didesnę kraujo netekimo riziką, atliekant invazines procedūras nėštumo metu [6]. Vitaminų, tokių kaip vit. B6, vit. B12, trūkumas HG metu lemia anemijos, neurologinių sutrikimų išsivystymą. Literatūros duomenimis, didelės rizikos pacientėms yra naudinga papildomai skirti folio rūgšties, siekiant išvengti vaisiaus nervinio vamzdelio defektų išsivystymo [1].

## Komplikacijos vaisiui

Vaisiaus komplikacijos dažniau pasitaiko nėščioms moterims, kurios dėl HG nėštumo metu

nepriauga pakankamai svorio. Mažesnis nei 7 kg kūno svorio prieaugis siejamas su mažo svorio naujagimių gimimu (< 2500 g), preeklampsija ir jos sąlygotu prieššlaikiniu gimdymu (< 37 nėštumo savaitės) [6]. Taip pat tokių naujagimių 5 minučių Apgar balai būna mažesni (< 7 balai), lyginant su sveikoms moterims gimusiais naujagimiais [3, 6]. Literatūroje rašoma, jog moterų, sergančių HG, naujagimiai labiau linkę turėti įvairius įgimus pakitimus, tokius kaip klubų displazija, nenusileidžiančios sėklidės, skeleto ir raumenų sistemos bei nervų sistemos vystymosi sutrikimus [3].

## Gydymas

Buvo atlikta daugybė klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų bandant išsiaiškinti geriausius HG gydymo būdus, pradedant nuo simptominio gydymo - hipovolemijos korekcijos iki prevencijos taikymo - 3 mėnesius prieš pastojimą skiriant vitaminų papildų. Taip pat yra aprašyti ir įvairūs medikamentinio gydymo būdai ambulatorijoje ar stacionare bei alternatyvios medicinos gydymo priemonės, tokios kaip imbieras ar akupresūra [19].

Pagrindinis gydymo būdas yra prarastų skysčių bei elektrolitų atstatymas. Gydymas turėtų būti pradėtas skiriant 0,9% NaCl ar Ringerio tirpalų infuzijų, vėliau gali būti tęsiamas 5% dekstrozės ar 0,9% NaCl fiziologiniu tirpalu. Tyrimai rodo, jog naudojant tiek vieną, tiek kitą tirpalą, pacienčių išėitys buvo panašios [20]. Kitas žingsnis, kuriuo reikėtų pasirūpinti, - elektrolitų pusiausvyros sutrikimas organizme. Ypač svarbūs yra magnis, fosfatas, kalis bei natriis, kurių koncentracija nėščiosios kraujyje turėtų būti nuolat sekama. Siekiant išvengti Wernicke encefalopatijos, atstant volemiją bei elektrolitų disbalansą reikėtų skirti 100 mg tiamino (vit. B1) [21]. Norint pasiekti geriausių rezultatų, nėščiajai kuo anksčiau turėtų būti pradėtas enterinis maitinimas [22].

## Alternatyvus gydymas

### *Imbieras*

Imbieras (*Zingiber officinale*) gali būti naudojamas įvairiais būdais – sutrinta šviežia imbiero šaknis, tabletės, kapsulės ar sirupas. Keturi atsitiktinių imčių tyrimai lygino imbiero ir placebo vartojimą, visi keturi tyrimai patvirtino kliniškai svarbų pagerėjimą po imbiero vartojimo, nepriklausomai nuo imbiero paruošimo būdo ir dozės [23–26]. Taigi, imbiero vartojimas buvo efektyvus, siekiant malšinti lengvus HG simptomus (A lygis, IIa klasė).

### *Akupresūra*

Akupresūra - tradicinė kinų medicinos metodika, grindžiama teigiamu poveikiu žmogaus organizmui, spaudžiant aktyvius kūno taškus. HG ligos atveju yra dirginamas perikardo (P6) taškas, kuris yra tarp dviejų didžiųjų riešo bei vidinių riešo sausgyslių, maždaug tris pirštus žemiau delno pagrindo. Buvo atlikti trys atsitiktinių imčių tyrimai, lyginantys akupresūrą ir placebo poveikį. Apibendrinus tyrimų rezultatus – akupresūros poveikis buvo įvertintas kaip kliniškai reikšmingas bei naudingas gydant lengvus HG simptomus (A lygis, IIa klasė) [27–29].

## Farmakoterapija

### *Doksilaminas ir piridoksinas*

Atlikti moksliniai tyrimai leidžia teigti, jog doksilamino ir piridoksino derinys yra saugus ir efektyvus vaistas esant sunkiems vėmimo ir pykinimo simptomams, todėl turėtų būti vartojamas kaip pirmo pasirinkimo farmakoterapinė priemonė HG ligos gydyme. 2016 metais šis vaistų derinys buvo patvirtintas FDA (*The Food and Drug Administration*) kaip vaistas Diclegis. Šio preparato sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: 10 mg doksilamino ir 10 mg piridoksino. Jį reikia vartoti po vieną tabletę vakare prieš miegą. Doksilaminas yra antihistaminas (H1 blokatorius), kuris pasižymi raminančiu ir antiemetiniu poveikiu. Piridoksinas – tai vitaminas B6, kuris taip pat pasižymi antiemetiniu bei yra priskiriamas A kategorijos vaistui [30].

### *Seratonino antagonistai*

Metaklopramidą, B kategorijos vaistas, yra dažniausiai vartojamas vaistas HG gydyme. Šio preparato veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, tačiau yra žinoma, kad metaklopramidą veikia gastrointestinalinio trakto peristaltiką ir CNS impulsus. Šis medikamentas neturėtų būti naudojamas ilgiau nei 12 savaitių [31]. Keliuose tyrimuose metaklopramidą yra lyginamas su ondansetronu, tačiau reikšmingo klinikinio skirtumo tarp šių vaistų nepastebėta. Viename iš tyrimų moterų, vartojančių metaklopramidą, skundėsi jo pašaliniu poveikiu – burnos džiūvimu, mieguistumu [32].

### *Prometazinas*

Prometazinas yra H1 receptorių blokatorius bei silpnas dopamino antagonistas. Prometazonas turėtų būti skiriamas kas 4-ias valandas 12,5 - 25 mg doze ir galimi keli šio preparato skyrimo būdai: - Vaisto efektyvumas ir saugumas buvo patvirtintas keliose didelės imties studijose [33–35]. Medikamento pašalinis poveikis siejamas su sedacija ir distoninėmis reakcijomis. Jos gali atsirasti vaistą vartojant per ilgai ar per didelėmis dozėmis. Prometazinas yra priskiriamas C kategorijos medikamentams, be to, yra neatmetama, kad Prometazino vartojimas nėštumo metu vaisiui gali sukelti neurologinius pažeidimus [36].

### *Kortikosteroidai*

Išlieka daugybė skirtingų nuomonių dėl kortikosteroidų skyrimo HG gydyme. Viena iš didžiausių atliktų studijų RCT 2003 metais vertino metaklopramido ir prometazino gydymą, papildomai skiriant ir kortikosteroidus. Atlikus studiją nustatyta, jog 34% moterų, greta pagrindinio gydymo papildomai skiriant kortikosteroidus, buvo stacionarizuotos dėl HG sukeltų simptomų ir reiškinių, lyginant su 35% moterų, kurioms tuo metu buvo skirtas placebo [37]. Kita vertus, 2006 metais atliktoje studijoje pacientės, stacionarizuotos į reanimacijos skyrių dėl HG, buvo gydomos intraveniškai skiriant hidrokortizoną 300 mg arba 10 mg metaklopramidą 3 kartus per dieną. Tyrimo rezultatai parodė, jog nuo antros hidrokortizono vartojimo dienos kliniškai reikšmingam skaičiui moterų sumažėjo vėmimo epizodai [38]. Prednizolonas yra C kategorijos vaistas. Metaanalizės, kurios tyrė prednizolono vartojimą pirmuoju nėštumo trimestru, parodė ryšį tarp

medikamento vartojimo ir vaisiaus burnos ertmės defektų.

### Apibendrinimas

Remiantis dabartine literatūra negalime tvirtai teigti, jog galutinai išsiaiškinome HG sukeliančius veiksnius, tačiau galime įvardinti kelis svarbius faktorius, kurie galimai turi daugiausia įtakos šios ligos išsivystyme. Beta choriono gonadotropino hormonas, estrogenai, H. pylori infekcija, genetinė predispozicija, pasak literatūros, turi daugiausiai įtakos HG išsivystymui. Diagnozė patvirtinama remiantis klinikiniais požymiais bei pacientės skundais, kuriuos dažniausiai sąlygoja dehidratacijos požymiai, tam tikrų mineralų ir vitaminų trūkumas, kepenų fermentų didėjimas bei skydliaukės hormonų disbalansas. Negydomas užsitęsęs nėščiųjų vėmimas gali lemti įvairių komplikacijų ar sveikatos sutrikimų išsivystymą motinai ir vaisiui. Siekiant geriau atpažinti ir suvaldyti ankstyvuosius HG simptomus yra sukurtos ir patvirtintos klinikinės priemonės - PUQE (unikalus vėmimo ir pykinimo kiekybinis įvertinimas nėštumo metu) balų skaičiavimo sistema. Kalbant apie gydymą, lengvi užsitęsusių pykinimo ir vėmimo atvejai nėštumo metu gali būti gydomi simptomiškai, siekiant slopinti vėmimą, koreguoti hipovolemiją bei užtikrinti pilnavertę mitybą. Kartais HG mėginama gydyti pasitelkus nemedikamentinius gydymo metodus: akupresūrą, imbiero vartojimą. Sunkesniais ligos atvejais pasirenkamas medikamentinis HG gydymas.

### Literatūros sąrašas

1. Gabra A. Complications of Hyperemesis Gravidarum; A Disease of Both Mother and Fetus, Review Article. Crit Care Obstet Gynecol. 2019;
2. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016;
3. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. Nutrition in Clinical Practice. 2019;
4. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nat Rev Dis Prim. 2019;
5. Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, Mastorakos G, Goulis DG. Predictive factors of Hyperemesis Gravidarum: A systematic review. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2019;
6. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. Pharmacology. 2017;
7. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Incidence and risk factors of hyperemesis gravidarum: A national register-based study in Finland, 2005-2017. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;
8. Castillo MJ, Phillippi JC. Hyperemesis gravidarum: A holistic overview and approach to clinical assessment and management. Journal of Perinatal and Neonatal Nursing. 2015;
9. Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. Archives of Women's Mental Health. 2017;
10. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2018;
11. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, et al. Helicobacter pylori infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. Am J Obstet Gynecol. 2017;



12. Mansour GM, Nashaat EH. Role of helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;
13. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, 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;
14. ACOG. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2019;
15. King TL, Murphy PA. Evidence-Based Approaches to Managing Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. *J Midwifery Women’s Heal*. 2009;
16. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2019;
17. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;
18. Queenan J, Hobbins J, Spong C. *Protocols for High-Risk Pregnancies*. 4th ed. Newark: Wiley; 2005.
19. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG Practice Bulletin 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(1):15–30;
20. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(2): 291–298;
21. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke’s encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5):875–877;
22. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: A 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):359–367;
23. Basirat Z, Moghadamnia AA, Kashifard M, Sarifi-Razavi A. The effect of ginger biscuit on nausea and vomiting in early pregnancy. *Acta Med Iran*. 2009;47(1):51–56;
24. Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;38(1):19–24;
25. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):577–582;
26. Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med*. 2002;8(5):89–91;
27. Belluomini J, Litt RC, Lee KA, Katz M. Acupressure for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, blinded study. *Obstet Gynecol*. 1994;84(2):245–248;
28. Bayreuther J, Pickering R, Lewith GT. A double-blind cross-over study to evaluate the effectiveness of acupressure at pericardium 6 (P6) in the treatment of early morning sickness (EMS). *Complement Ther Med*. 1994;2(2):70–76;
29. Jamigorn M, Phupong V. Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: A randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(3):245–249;
30. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:59;
31. American Society of Health - System Pharmacists, *Metoclopramide Hydrochloride Drug Monograph*. AHFS DI Essentials, 2017;
32. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1272–1279;
33. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(5):S256–S261;
34. 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;

35. Braude D, Crandall C. Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Acad Emerg Med.* 2008;15(3):209–215;
36. Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol.* 2003;23:531–535;
37. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1250–1254;
38. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2781–2783.