

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Nausea and vomiting in pregnancy: literature review

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Obstetrics and Gynecology, Vilnius, Lithuania*

Summary

Background. More than half of pregnant women suffer from nausea and vomiting, which typically begins by the fourth week and disappears by the 16th week of pregnancy. In 1 in 200 women, the condition progresses to hyperemesis gravidarum (HG). The cause of nausea and vomiting in pregnancy is unknown, but may be due to the rise in human chorionic gonadotrophin concentration, neuromuscular factors. Therefore, treatment may be difficult because the full effect of possible treatment on the fetus is not known. This article reviews the epidemiology, risk factors, diagnosis and various treatments for NVP.

Aim. To review the risk factors for nausea and vomiting during pregnancy, diagnosis, possible treatments, their safety.

Methods. To review of the literature was performed based on the scientific databases of PubMed, Medline, Web of Science. The publications were selected using the following keywords: "Nausea", "Vomiting", "Treatment", „Pregnancy“. A total of 47 articles were reviewed, 10 of which were rejected, published between 2009 and 2021.

Results. NPV is probably the most common pregnancy disorder. The pathogenesis of NVP remains unclear, but it is thought that it may be multifactorial and genetically predisposed. NVP therapy depends on the severity of the disorder to improve symptoms while reducing the risk to the mother and fetus. Treatment includes dietary changes, pharmacological treatment, and acupuncture and acupressure.

Conclusions. The literature review provides information on the risk factors, diagnosis and the efficacy and safety of the various interventions: acupuncture; ginger; metoclopramide; ondansetron; and pyridoxine.

Keywords: nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum, treatment.

Pykinimas ir vėmimas nėštumo metu: literatūros apžvalga

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos katedra, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Daugiau nei pusė nėščių moterų kenčia nuo pykinimo ir vėmimo, kurie paprastai prasideda ketvirtą savaitę ir išnyksta 16 nėštumo savaitę. 1 iš 200 moterų būklė progresuoja iki sunkaus vėmimo (Hyperemesis gravidarum -HG). Nėščiąjų pykinimo ir vėmimo (NPV) priežastis nežinoma, bet gali būti dėl padidėjusios žmogaus chorioninio gonadotropino koncentracijos. Taip pat manoma, jog įvairūs metaboliniai ir neuromuskuliniai veiksniai gali būti susiję su NPV ir HG patogenezė. Todėl NPV ir HG gydymas gali būti sudėtingas, nes nėra žinomi optimalūs gydymo tikslai, nei visas galimo gydymo poveikis besivystančiam vaisiui. Šiame straipsnyje apžvelgiama NPV ir HG epidemiologija, rizikos veiksniai, diagnostika bei įvairūs gydymo būdai.

Darbo tikslas. Apžvelgti pykinimo ir vėmimo nėštumo metu rizikos faktorius, epidemiologiją, diagnostiką, galimus gydymo būdus, jų saugumą.

Metodai: literatūros apžvalga atlikta remiantis PubMed, Medline, Web of Science mokslinių duomenų bazėmis. Leidiniai buvo atrinkti naudojant šiuos raktinius žodžius: „Pykinimas“, „Vėmimas“, „Farmakologinis gydymas“, „Nėštumas“, „Hyperemesis Gravidarum“. Iš viso buvo peržiūrėta 47 straipsnių, iš kurių buvo atmesta 10, publikuoti nuo 2009 iki 2021 m.

Rezultatai. NPV bene dažniausias nėštumo sutrikimas, ligos eiga svyruoja nuo lengvos iki patologinės HG formos. NVP patogenezė lieka neaiški, bet manoma, kad ji gali būti daugiafaktorinė ir turinti genetinį polinkį. NVP terapija priklauso nuo sutrikimo sunkumo, siekiant pagerinti simptomus, tuo pačiu sumažinant riziką motinai ir vaisiui. Gydymas apima dietos pokyčius, farmakologinį gydymą bei akupunktūrą ir akupresūrą.

Išvados. Atlikus literatūros analizę pateikiama informacija, susijusi su rizikos veiksniais, diagnostika bei įvairių intervencijų veiksmingumu ir saugumu: akupresūra, akupunktūra; imbieras; metoklopramidai; ondansetronas; prometazinas; ir piridoksinas.

Raktažodžiai: pykinimas, vėmimas, nėštumas, hyperemesis gravidarum, gydymas.

ĮVADAS

Pykinimas ir vėmimas nėštumo metu (NVP) yra vieni iš labiausiai paplitusių nėštumo sutrikimų [1]. Simptomai dažniausiai pasireiškia pirmąjį trimestrą, nors kai kuriems pacientų pogrupiams jie gali tęstis visą nėštumą ir gali turėti įtakos moters gyvenimo kokybei [2]. Šis sutrikimas paprastai vadinamas rytiniu pykinimu (nors jis gali pasireikšti bet kuriuo paros ar nakties metu) ir pasireiškia apie 80–90 % nėščių moterų [3]. Hyperemesis gravidarum (HG) yra sunkus ir nuolatinis vėmimas nėštumo metu, galintis sukelti dehidrataciją, elektrolitų disbalansą, kepenų ir galimus vaisiaus pažeidimus, o kraštutiniais atvejais – motinos mirtį [4]. Moterys, sergančios HG, paprastai yra hospitalizuojamos [1]. Simptomai paprastai pasireiškia 4–9 nėštumo savaitę, simptomai pasunkėja 7–12 savaitę ir išnyksta 16 savaitę. Apie 15–30 % nėščių moterų simptomai išlieka ilgiau nei 20 savaičių arba net iki gimdymo [3]. NVP patogenezė lieka neaiški, tačiau sutariama, kad sutrikimas yra daugiafaktorinis ir kad gali būti susiję įvairūs genetiniai, endokrininiai ir infekciniai veiksniai [1,3]. NVP gydymas gali būti sudėtingas, nes nėra žinomi optimalūs gydymo tikslai. Šiuo metu taikoma terapija priklauso nuo sutrikimo sunkumo ir yra orientuota į simptomų gerinimą, tuo pačiu sumažinant riziką motinai ir vaisiui [2,4]. Gydymas yra įvairus: nuo mitybos pokyčių, farmakologinio gydymo ar hospitalizavimo su intravenine skysčių ir mitybos terapija [1–4]. Šiame straipsnyje apžvelgiama NVP ir HG epidemiologija, rizikos veiksniai, diagnostika ir įvairūs gydymo būdai.

MEDŽIAGA IR METODAI

Publikacijų paieška atlikta anglų kalba Pubmed ir Web of Science mokslinių duomenų bazėmis. Leidiniai buvo atrinkti naudojant šiuos raktinius žodžius: „Pykinimas“, „Vėmimas“, „Gydymas“, „Nėštumas“, „Hyperemesis gravidarum“. Iš viso

buvo peržiūrėta 47 straipsnių, iš kurių buvo atmesta 10, publikuoti nuo 2009 iki 2021 m.

REZULTATAI

EPIDEMIOLOGIJA

Apskaičiuota, kad 70–80% nėščių moterų patiria nėščiųjų pykinimą ir vėmimą. Jungtinėse Amerikos Valstijose kiekvienais metais susergera maždaug 4 000 000, o Kanadoje apie 350 000 moterų [5]. NPV dažniau aptinkamas Vakarų šalyse ir miestuose, retai tarp afrikiečių, indėnų, eskimų ir daugumos Azijos gyventojų [2]. Tik keli tyrimai ištyrė NPV rasių pasiskirstymą tam tikroje populiacijoje. Vienas iš tokių tyrimų buvo atliktas Kanadoje, kuriame dalyvavo 367 moterys, nustatyta, kad azijiečiams ir juodaodžiams rečiau pasitaiko NPV simptomai nei baltaodžiams [6].

HG yra reta, palyginti su NPV, pasitaiko 0,3–2% visų nėštumų [7]. Manoma, kad dažnis skiriasi priklausomai nuo etninės kilmės [6] ir svyruoja nuo 3 iki 20 atvejų 1000 nėštumų [2]. Ji dažniau diagnozuojama moterims Indijoje, Pakistane, Azijos, Naujosios Zelandijos gyventojams, palyginti su Europos, Amerikos indėnų ir eskimų populiacijomis [8].

RIZIKOS VEIKSNIAI

Nėščiųjų pykinimo ir vėmimo etiologija nežinoma. Buvo pasiūlytos įvairios teorijos, įskaitant hormoninį stimulą, evoliucinę adaptaciją ir psichologinį polinkį [9]. Atlikto perinatalinio tyrimo duomenys parodė, kad NPV dažniau serga jaunesnės moterys, pirmą kartą gimdančios, moterys, turinčios mažesnę nei 12 metų išsilavinimą, nerūkančios ir nutukusios moterys [6]. Taip pat buvo pranešta apie padidėjusią NPV riziką pirmąjį nėštumo trimestrą esant daugiavaisiam nėštumui nei esant vienvaisiam nėštumui (87 % ir 73 %, $p < 0,01$).

Motinos genetika taip pat yra NPV rizikos veiksnys. Norvegijos dvynių populiacijos duomenys rodo, kad

monozigotinių dvynių moterys nėštumo metu dažniau vartoja vaistus nuo pykinimo, palyginus su dvizigotiniais dvyniais [10]. Be to, buvo pastebėtas šeimyninis polinkis, kai nėščiosios mamai irgi nėštumo metu buvo NVP. Taip pat įrodyta, kad asmeninė NPV istorija yra NVP rizikos veiksnys vėlesnių nėštumų metu [9].

Kitas rizikos veiksnys yra estrogenas, turintis įtakos pykinimui ir vėmimui nėštumo metu. Nėštumo metu pykinimas ir vėmimas dažniau pasireiškia padidėjus estradiolio kiekiui ir rečiau, kai estradiolio kiekis sumažėja [3,11]. Cigarečių rūkymas yra susijęs su mažesniu estradiolio kiekiu, o daugybė tyrimų parodė, kad rūkančioms moterims rečiau pasireiškia NPV [2]. Įrodyta, kad estrogenai, esantys sudėtinėse geriamosiose kontraceptinėse tabletėse, sukelia pykinimą ir vėmimą priklausomai nuo dozės [1,12]. Geltonkūnio vieta taip pat gali būti NPV rizikos veiksnys. Ultragaršiniai tyrimai parodė, kad nėščias moterys dažniau vargina pykinimas ir vėmimas, kai geltonkūnis yra dešinėje kiaušidėje [12]. Tai gali būti dėl venų nutekėjimo skirtumų tarp kairiosios ir dešinėsios kiaušidės ir didesnės lytinių hormonų koncentracijos, kai geltonkūnis yra dešinėje [8].

Didesnis riebalų, ypač sočiųjų, suvartojimas per dieną nėštumo metu padidina hospitalizacijos dėl NPV riziką [2]. Rūkymas prieš nėštumą ir vitaminų vartojimas prieš arba nėštumo pradžioje yra susiję su sumažėjusia NPV rizika [13].

HG rizikos veiksniai yra panašūs į NVP rizikos veiksnius. Tai apima daugiavaisį nėštumą, trofoblastinę ligą, HG ankstesnio nėštumo metu, vaisiaus anomalijas, tokias kaip triploidija, 21 trisomija [8]. HG šeimos istorija taip pat yra rizikos veiksnys: maždaug 28 % moterų pranešė, kad jų motinos sirgo HG, o 19 % moterų pranešė, kad jų seserims buvo panašūs simptomai [9,14]. Papildomi rizikos veiksniai yra vyresnis nėščiosios nei 30 metų amžius ir migrena.

DIAGNOSTIKA

ANAMNEZĖ IR FIZINIS IŠTYRIMAS

Nepaisant populiaraus termino „rytinis pykinimas“, daugumai sergančių moterų NPV išlieka visą dieną ir buvo nustatyta, kad mažiau nei 2 % moterų pasireiškia tik ryte [3]. Nėščiąjų pykinimas ir vėmimas dažnai prasideda per kelias savaites po menstruacijų nebuvimo, todėl daugelyje kultūrų yra pradinis nėštumo požymis [10,15]. Simptomai dažniausiai būna didžiausi 10–16 nėštumo savaitę ir paprastai išnyksta po 20 nėštumo savaitės. Tačiau iki 10 % moterų simptomai išlieka ir po 22 savaitės [2,3,9].

Nors moterims, sergančioms HG, gali pasireikšti dehidratacija ir ortostazė, dauguma moterų, sergančių NPV neturi sunkių simptomų, gresiančių gyvybei [8]. Tačiau reikia atlikti kruopštų pilvo ištyrimą, kad būtų išvengta peritonito ir kitų pykinimo ir vėmimo priežasčių [4].

DIAGNOSTINIAI IR LABORATORINIAI TYRIMAI

Norint diagnozuoti NPV nerekomenduojama atlikti jokių specifinių laboratorinių tyrimų, išskyrus nėštumo testą [3]. Tačiau kiti tyrimai gali padėti diagnozuoti kitas pykinimo ir vėmimo priežastis [11,15]. Leukocitozė neturėtų būti matoma NPV ir gali reikšti infekcinę ar uždegiminę priežastį, pvz., cholecistitą, šlapimo takų infekciją ir pankreatitą. Padidėjęs aminotransferazių kiekis gali rodyti lėtinį hepatitą. Nenormalus TSH gali rodyti hipotirozę arba hipertirodizmą, kurie abu gali sukelti pykinimą ir vėmimą. Gliukozės koncentracijos serume padidėjimas gali reikšti diabetą ir gali sukelti pykinimą bei vėmimą, mažindamas antrinių liaukų susitraukimą ir sukeldamas skrandžio ritmo sutrikimus [3,6,10,16].

Radiografinis vaizdas paprastai nereikalingas diagnozuojant NPV [10]. Galima apsvarstyti dubens organų ultragarso tyrimą, kad būtų galima dokumentuoti nėštumą ir įvertinti sąlygas, kurios

padidina NPV riziką, pvz., daugiavaisį nėštumą. Pilvo rentgenografija paprastai nėra naudinga ir, nors ir kelia mažą pavojų vaisiui, pirmąjį trimestrą vis dar nėra rekomenduojama [2,5,14]. Ezofagogastroduodenoskopija gali būti saugiai atliekama nėštumo metu ir padeda diagnozuoti gastritą ir skrandžio bei dvylikapirštės žarnos opaligę kaip pykinimo ir vėmimo galimą priežastį nėštumo metu [16].

GYDYMAS

NVP ir HG patogenezė vis dar nežinoma, todėl gydymas gali būti sudėtingas, nes nėra žinomi nei optimalūs gydymo tikslai, nei visas galimo gydymo poveikis besivystančiam vaisiui [4]. Šiuo metu nėra įrodymais pagrįstų HG gydymo būdų, nors atliekamas atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas, kuriuo siekiama išsiaiškinti, ar ankstyvas enterinis maitinimas yra veiksmingesnis gydant HG nei vien tik intraveninė rehidracija [17]. Terapija yra orientuota į simptomų gerinimą, tuo pačiu sumažinant riziką motinai ir vaisiui. Gydymo būdai priklauso nuo simptomų sunkumo ir svyruoja nuo mitybos pokyčių, intraveninės skysčių rehidracijos (įskaitant elektrolitus, vitaminus ir tiaminą), farmakologinio gydymo ir hospitalizavimo [3,4,9]. Simptomų sunkumas padeda nustatyti gydymo agresyvumą. Siekiant įvertinti simptomų sunkumą, galima atsižvelgti į PUQEScore ir simptomų poveikio klausimyną (HIS). Atnaujintas PUQE skaičiuoklė įvertina simptomus per 24 valandas [18], o HIS, be fizinių simptomų, atsižvelgia ir į psichosocialinius veiksnius [19]. Šiuo metu tyrimai rodo, kad NVP valdymas nėra optimalus. Viename neseniai atliktame perspektyviame tyrime, kuriame dalyvavo 283 moterys, sergančios NVP per pirmąjį trimestrą, nustatyta, kad tik pusė jų buvo paklausta apie simptomų intensyvumą ir sunkumą, mažiau nei ketvirtadalis buvo paklausta, ar jų simptomai netrukdytų kasdienėms užduotims ir darbui. Šiame

Lacasse ir kt. tyrime tik 27 % moterų buvo pasiūlyti vaistai nuo vėmimo, o dar 14 % – nefarmakologinis metodas [6].

NEFARMAKOLOGINĖ TERAPIJA

DIETA

Pradinę NPV ir HG terapiją turėtų apimti mitybos pokyčiai [4]. Moterys, sergančios šia liga, turėtų vengti didelių porcijų, o per dieną valgyti dažniau, bet mažesnėmis porcijomis, neriebius ir mažai riebalų turinčius patiekalus, nes riebus maistas gali dar labiau sulėtinti skrandžio peristaltiką, o aštrus maistas gali sukelti pykinimą [9]. Skrandžio veikla gali pagerėti valgant maistą, kuriame yra daug baltymų ir mažai angliavandenių, ir geriant daugiau skysčių [2]. Nedidelis tyrimas parodė, kad baltyminiai valgiai labiau sumažina nėščiąjų pykinimą ir vėmimą nei maistas, kurio sudėtyje yra daug angliavandenių ar riebalų [16]. Taip pat patartina tarp valgymų gerti nedidelius kiekius skysčių, įskaitant gėrimus su elektrolitais [4]. Jei karšto maisto kvapas sukelia pykinimą, vietoj to reikėtų valgyti šaltą maistą [2,3].

EMOCINĖ PARAMA

Emocinę paramą visada turėtų pasiūlyti medicinos specialistas. Be to, palaikomoji psichoterapija, elgesio terapija ir hipnoterapija gali būti naudingos moterims, turinčioms sunkių simptomų ir (arba) toms, kurioms įtakos turi asmeninės ypatybės ar konfliktai šeimoje [15]. Psichoterapijos tikslas yra ne gilintis į psichologiją, kuri gali prisidėti prie NPV, o paskatinti, paaiškinti, nuraminti ir leisti pacientei išreikšti stresą [2].

IMBIERAS

Imbieras yra vienintelė nefarmakologinė priemonė, kurią rekomenduoja Amerikos akušerijos ir ginekologijos koledžas [20]. Manoma, kad imbieras padeda pagerinti NPV, skatindamas virškinamojo

trakto motoriką ir seilių, tulžies ir skrandžio sekreto nutekėjimą. Nustatyta, kad vienas imbiero komponentas turi panašų aktyvumą kaip serotonino 5-hidroksitriptamino 3 tipo receptorių (5-HT₃) antagonistas, ondansetronas. Be to, nustatyta, kad jo ekstraktas slopina kai kurių *H. pylori* padermių augimą [21,22].

Dvigubai aklo atsitiktinių imčių tyrimo metu 70 % HG sergančių moterų, keturis kartus per dieną vartojusių 250 mg imbiero šaknies miltelių, pirmenybę teikė imbiero vartojimui, o ne placebo vartojimui [21]. Moterys, vartojusios imbierą, taip pat pranešė apie simptomų palengvėjimą [2]. Panašiai, antrasis tyrimas, kuriame dalyvavo 70 nėščių moterų 17 ar mažiau nėštumo savaitės, gydytų 250 mg imbiero keturis kartus per dieną arba placebo. 4 dieną buvo nustatyta, kad imbierą vartojusių moterų grupėje reikšmingai pagerėjo pykinimo simptomai, palyginti su moterimis placebo grupėje ($p < 0,001$) [23]. Sisteminės atsitiktinių imčių kontroliuojamų ir neatsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų apžvalgos parodė, kad imbieras buvo susijęs su pykinimo pagerėjimu; tačiau nė vienas tyrimas neparodė naudos mažinant vėmimą [10,12].

Kalbant apie imbiero saugumą nėštumo metu, 187 nėščių moterų atvejo kontrolės tyrimas nenustatė didesnio apsigimimų dažnio vartojant imbierą pirmąjį trimestrą [4]. Tačiau teorinė kraujavimo rizika egzistuoja, nes imbieras slopina tromboksano sintetazę ir gali slopinti trombocitų funkciją. Taigi kartu su imbieru nerekomenduojama vartoti antikoagulantų [2,24].

AKUPRESŪRA/ AKUPUNKTŪRA

Akupresūra / akupunktūra – nustatyta, kad akupunktūros taško P6 (Neiguan) akupresūra sumažina pykinimą pacientams, kuriems yra chemoterapijos sukeltas pykinimas, pooperacinis pykinimas bei vėmimas, ir gali būti naudinga gydant

NPV ir HG [2,4,9]. Akupresūros įrodymai yra prieštaringi. Viena septynių tyrimų apžvalga parodė, kad Neiguan taško akupresūra gali padėti sumažinti pykinimo simptomus [4]. Neseniai atliktas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 60 moterų, sergančių NVP, parodė, kad nėščiosioms palengvėjo nuo pykinimo kitą dieną po P6 srities akupresūros pradžios, kuri tęsėsi iki stebėjimo laikotarpio pabaigos [13]. Nors tyrimai dėl akupresūros naudos buvo mažai patikimi, kai kurie ekspertai mano, kad ši intervencija turėtų būti pasiūlyta, nes nėra žinomo neigiamo šalutinio poveikio [25].

Akupunktūra buvo mažiau iširta, tačiau vienas aklas atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 593 moterys, kurių nėštumas buvo mažesnis nei 14 savaičių, parodė, kad moterims, kurioms buvo taikoma akupunktūra turėjo mažiau pykinimo simptomų, palyginus su kontrolinėmis grupėmis [26]. Tačiau gali būti, kad kai kurioms moterims pagerėjo tiesiog ilgėjant nėštumo laikui [2]. Šie duomenys rodo, kad akupresūros ir akupunktūros terapija gali būti naudinga gydant NVP, nors šių gydymo būdų nauda vis dar nėra pakankamai įrodyta [4].

FARMAKOLOGINIAI GYDYMO BŪDAI

VITAMINAS B6 IR DOKSICILINAS

Nėštumo pykinimo ir vėmimo gydymas vien piridoksinu arba vitamino B6 ir doksilamino deriniu yra saugus ir veiksmingas ir turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistas [2,9]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose buvo vertinamas vitamino B6 vartojimas įvairaus sunkumo nėštumo pykinimo ir vėmimo gydymui [10,11]. Viename tyrime buvo lyginamas 25 mg piridoksino dozės kas 8 valandas su placebo ir nustatyta, kad stiprus vėmimas reikšmingai sumažėjo, tačiau poveikis silpnam vėmimui buvo minimalus [11]. Didesniame tyrime (N=342) buvo vartojama 10 mg vitamino B6

dozė kas 8 valandas ir nustatyta, kad pykinimas ir vėmimas sumažėjo, palyginti su placebo [27]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo apžvalga parodė, kad buvo sunku nustatyti piridoksino veiksmingumą mažinant pykinimo ir vėmimo simptomus, nes trūksta aukštos kokybės įrodymų [13]. Priešingai, neseniai atlikta sisteminė atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo apžvalga parodė, kad vitaminas B6 buvo susijęs su lengvo pykinimo ir vėmimo simptomų pagerėjimu [28].

Pirmą kartą 2013 m., o vėliau 2016 m. JAV maisto ir vaistų administravimo tarnyba patvirtino piridoksino ir doksilamino derinį, skirtą gydyti nėščiųjų pykinimui ir vėmimui moterims, kurios nereaguoja į mitybos ir gyvenimo būdo pokyčius [29]. Nėštumo pykinimui ir vėmimui gydyti kombinuoto piridoksino ir doksilamino deriniu daugiacentrio atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime nustatyta, kad pykinimo ir vėmimo simptomai žymiai pagerėjo, palyginti su placebo [22]. Antrinė šio tyrimo analizė parodė, kad vitamino B6 ir doksilamino grupės vaistai buvo gerai toleruojami ir nebuvo susiję su padidėjusiu nepageidaujamu poveikiu motinai ir vaisiui [30]. Nepageidaujamas poveikis centrinei nervų sistemai (mieguistumas, nuovargis, silpnumas) pasireiškė 28% moterų, vartojusių kombinuotus vaistus [31].

ANTIMIMETIKAI

Medicininėje literatūroje aprašyti keli dopamino antagonistai, skirti gydyti nėštumo pykinimui ir vėmimui, pavyzdžiui, metoklopramidą ir įvairūs fenotiazino vaistai (prometazinas, prochlorperazinas arba chlorpromazinas) [2,4,9]. Šie vaistai gali būti skiriami per burną, į tiesiąją žarną, į raumenis arba į veną. Pykinimo ir vėmimo palengvėjimas buvo įrodytas didelėse pacientų grupėse [32]. Dvigubai aklas atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime buvo lyginamas dviejų vaistų (intraveninio prometazino ir metoklopramido) efektyvumas

moterims, sergančioms HG, parodė, kad abu vaistai veiksmingai sumažino pykinimo ir vėmimo simptomus po 24 valandų, t₅=ačiau mieguistumo, galvos svaigimo ir distonijos dažnis buvo mažesnis vartojant metoklopramidą [33]. Nepageidaujamas šių vaistų poveikis yra burnos džiūvimas, mieguistumas, distonija ir sedacija. Tyrime, kuriame dalyvavo 12 764 nėščios moterys, nustatyta, kad pirmąjį trimestrą vartojant fenotiazinus, ypač vartojant chlorpromaziną, šiek tiek padidėjo apsigimimų rizika [34]. Kitas tyrimas parodė, kad chlorpromazino vartojusių motinų kūdikiams buvo ekstrapiramidinių požymių ir gelta, reikšmingo postnatalinio vystymosi sutrikimo nebuvo [35].

SEROTONINO 5-HIDROKSITRIPTAMINO 3 TIPO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI

Serotonino receptorių antagonistai yra veiksmingiausi rinkoje esantys vaistai nuo vėmimo, taip pat dažniausiai skiriami kaip vėmimą mažinantys vaistai [4]. Ondansetronas veikia tiek centralizuotai, tiek periferiškai, blokuodamas serotonino receptorių plonojoje žarnoje ir medulininiame vėmimo centre [2,4]. Ondansetronas priskiriamas B nėštumo kategorijos vaistams, o Jungtinėse Amerikos Valstijose HG gydymui jis vartojamas dažniau nei kitose šalyse [9]. Duomenys apie jo saugumą nėštumo metu yra priešaringi. Kai kurie tyrimai nenustatė reikšmingo neigiamų pasekmių padidėjimo vaisiui, kai ondansetronas buvo vartojamas ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu [36]. Priešingai, kituose tyrimuose buvo nustatyta, kad teratogeninė ondansetrono rizika yra maža, tačiau šiek tiek buvo padidėjusi širdies pertvaros defekto rizika [37]. Galiausiai, neseniai atliktoje ondansetrono saugumo nėštumo metu apžvalgoje padaryta išvada, kad nėra pakankamai įrodymų apie žalą, kad būtų išvengta jo vartojimo nėštumo metu [38]. Taip pat buvo nustatyta, kad ondansetronas yra veiksmingesnis už doksilamino ir piridoksino derinį

[39]. Dažnas nepageidaujamas ondansetrono poveikis yra galvos skausmas, mieguistumas, nuovargis ir vidurių užkietėjimas. Ondansetronas gali pailginti QT intervalą, ypač pacientams, kuriems yra širdies problemų, hipokalemija ar hipomagnezemija [40,41]. Ondansetronu gydomiems pacientams, kuriems yra aritmijos rizikos veiksnių, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, širdies nepakankamumą, hipokalemiją, hipomagnezemiją rekomenduojama stebėti elektrolitų kiekį ir profilaktiškai atlikti elektrokardiogramą [42].

ANTIISTAMININIAI IR ANTICHOLINERGINIAI VAISTAI

Antihistamininiai vaistai dažniausiai naudojami ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu pykinimui ir vėmimui gydyti [43]. Pirmosios kartos H1 receptorių antagonistai difenhidraminas, dimenhidrinatas, meklizinas ir doksilaminas netiesiogiai veikia vestibuliarinę sistemą, mažindami vėmimo centro stimuliaciją [44]. Šie antihistamininiai vaistai priklauso B nėštumo kategorijai ir veiksmingai mažina NPV simptomus. Dauguma iš 31 kohortos tyrimo ir 23 atvejų kontrolės tyrimų, kuriais buvo siekiama nustatyti ryšį tarp antihistamininių vaistų ir apsigimimų, parodė, kad nėra ryšio tarp prenatalinio antihistamininių vaistų vartojimo ir apsigimimų [43]. Įrodyta, kad antihistamininiai vaistai (tokie kaip dimenhidrinatas ir difenhidraminas) yra veiksmingi kovojant su nėštumo pykinimu ir vėmimu. Šių vaistų veiksmingumas mažinant pykinimą ir vėmimą nėštumo metu buvo įrodytas įvairių antihistamininių vaistų tyrimuose [2,4,45]. Dažnas šių vaistų nepageidaujamas poveikis yra sedacija, burnos džiūvimas, galvos svaigimas ir vidurių užkietėjimas.

METOKLOPRAMIDAS

Metoklopramidas yra dopamino ir serotonino receptorių antagonistas, plačiai naudojamas NPV gydyti [4,9]. Šis benzamidas padidina skrandžio tranzitą ir koreguoja skrandžio ritmo sutrikimus, skatindamas skrandžio sfinkterių susitraukimą [2]. Metoklopramidas priklauso B nėštumo kategorijos vaistams, ir įrodyta, kad jo vartojimas nėštumo metu nedidina įgimtų apsigimimų, mažo gimimo svorio, prieššlaikinio gimdymo ar perinatalinės mirties rizikos [46,47]. JAV atliktas tyrimas parodė, kad kas 8 valandas vartojamas 10 mg metoklopramidas yra toks pat veiksmingas, kaip 25 mg prometazinas [4]. Nepaisant veiksmingumo, metoklopramido vartojimą riboja jo šalutiniai poveikiai, įskaitant mieguistumą, galvos svaigimą, distoniją ir vėlyvosios diskinezijos riziką [2,4]. Nepaisant jo nepageidaujamų reiškinių, metoklopramidas laikomas trečios eilės NPV gydymo vaistu.

IŠVADOS

Nėštumo pykinimas ir vėmimas yra dažna būklė, kuria serga net 70 % nėščių moterų. Nors nėra vieningo hyperemesis gravidarum apibrėžimo, ji paprastai laikoma sunkia NPV forma ir ji pasireiškia 0,3–10,8 % nėščių moterų. HG gali būti siejama su blogomis motinos ir vaisiaus išeitimis. Nors NVP patogenezė lieka neaiški, bet manoma, jog ši liga yra multietiloginė ir turinti genetinį polinkį. Šiuo metu NPV terapija priklauso nuo sutrikimo sunkumo ir yra orientuota į simptomų gerinimą, tuo pačiu mažinant riziką motinai ir vaisiui. Daugumą moterų, sergančių NPV, pirmo pasirinkimo gydymas yra mitybos ir gyvenimo būdo keitimas, tačiau daugiau nei trečdaliui pacientų pasireiškia kliniškai reikšmingi simptomai, dėl kurių gali prireikti skysčių ir vitaminų papildų ir (arba) vėmimą mažinančio gydymo, pvz., derinio doksilamino/piridoksino, kuris nėra teratogeniškas ir gali būti veiksmingas gydant NVP.

Literatūros šaltiniai

1. Dekkers GWF, Broeren MAC, Truijens SEM, Kop WJ, Pop VJM. Hormonal and psychological factors in nausea and vomiting during pregnancy. *Psychol Med.* 2020 Jan;50(2):229–36.
2. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2011 Jun;40(2):309–34.
3. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014 Dec;13(1):20.
4. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Autonomic Neuroscience.* 2017 Jan;202:62–72.
5. Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, Magee LA, Koren G. Attitudes, management and consequences of nausea and vomiting of pregnancy in the United States and Canada. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Sep;70(3):359–65.
6. 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 Jul 2;9:26.
7. Biffi A, Rea F, Locatelli A, Cetin I, Filippelli A, Corrao G. Misleading meta-analyses of observational studies may generate unjustified alarms: The case of medications for nausea and vomiting in pregnancy. *Pharmacol Res.* 2021 Jan;163:105229.
8. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinkas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005 Oct;11(5):527–39.
9. ACOG_Practice_Bulletin_No_189_Nausea_A nd.39.pdf.
10. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Rezaian F, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Oct;31(19):2509–14.
11. Khorasani F, Aryan H, Sobhi A, Aryan R, Abavi-Sani A, Ghazanfarpour M, et al. A systematic review of the efficacy of alternative medicine in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Jan;40(1):10–9.
12. Dante G, Bellei G, Neri I, Facchinetti F. Herbal therapies in pregnancy: what works? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2014 Apr;26(2):83–91.
13. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2015 Sep 8 [cited 2022 Apr 12];2015(9). Available from: [http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007575 .pub4](http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007575.pub4)
14. Gadsby R, Ivanova D, Trevelyan E, Hutton JL, Johnson S. Nausea and vomiting in pregnancy is not just 'morning sickness': data from a prospective cohort study in the UK. *Br J Gen Pract.* 2020 Aug;70(697):e534–9.
15. Gu L, Mo M, Si S, Luo W, Shao B, Xin X, et al. Association of nausea and vomiting of pregnancy with infant growth in the first 24 months of life. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Aug;304(2):429–38.
16. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2016 Jun;45(2):267–83.
17. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, Bais JM, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren C, et al. Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER)

- randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017 Sep;106(3):812–20.
18. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Sep;31(9):803–7.
19. Power Z, Campbell M, Kilcoyne P, Kitchener H, Waterman H. The Hyperemesis Impact of Symptoms Questionnaire: development and validation of a clinical tool. *Int J Nurs Stud.* 2010 Jan;47(1):67–77.
20. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004 Apr;103(4):803–14.
21. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu Z-Z, Stoia A. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Res.* 2003 Oct;23(5A):3699–702.
22. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, 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 Dec;203(6):571.e1-7.
23. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):577–82.
24. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 May;37(2):219–37.
25. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2003 Jul 1;68(1):121–8.
26. Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth.* 2002 Mar;29(1):1–9.
27. Garcia Saborio OE, Hines BK, Wesselman J. Safe Management of Nausea and Vomiting During Pregnancy in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J.* 2019 Dec;41(4):336–47.
28. 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.* 2016 Oct 4;316(13):1392–401.
29. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1081–3.
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 Mar 18;15:59.
31. Koren G. Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Nov;16(11):1227–34.
32. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S256-261.
33. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):975–81.
34. Schragger NL, Adrien N, Werler MM, Parker SE, Van Bennekom C, Mitchell AA, et al. Trends in first-trimester nausea and vomiting of pregnancy and use of select treatments: Findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021 Jan;35(1):57–64.

35. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
36. Kennedy D. Ondansetron and pregnancy: Understanding the data. *Obstet Med*. 2016 Mar;9(1):28–33.
37. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014 Dec;50:134–7.
38. Siminerio LL, Bodnar LM, Venkataramanan R, Caritis SN. Ondansetron Use in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 May;127(5):873–7.
39. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):735–42.
40. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):814–23.
41. Klauser CK, Fox NS, Istwan N, Rhea D, Rebarber A, Desch C, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol*. 2011 Oct;28(9):715–21.
42. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med*. 2014 Jul;64(1):19-25.e6.
43. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Dec;13(12):1667–98.
44. Dyhrfeld-Johnsen J, Attali P. Management of peripheral vertigo with antihistamines: New options on the horizon. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;85(10):2255–63.
45. ACOG_Practice_Bulletin_No__189__Nausea_And.39.pdf.
46. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1601–11.
47. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257584.