

Postępowanie w przypadku nudności i wymiotach w ciąży oraz niepowściągliwych wymiotach ciężarnych

RCOG The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and
Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69) 2024r

I. Wprowadzenie i tło epidemiologiczne:

Nudności i wymioty ciężarnych (NVP) dotyczą do 90% kobiet w ciąży i są jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji wśród ciężarnych. Niepowściągliwe wymioty (HG) to ciężka postać NVP, która dotyka od 0,3 do 3,6% ciężarnych, zakłócając jakość życia oraz zdolność do normalnego jedzenia i picia.

Główny mechanizm NVP i HG został ostatnio wyjaśniony jako związany z nadwrażliwością na hormon wymiotny – różnicujący czynnik wzrostu-15 (GDF15), który powoduje utratę apetytu, awersję do smaku, nudności, wymioty i utratę wagi. Zmienność genu GDF15, zarówno w rodzinach, jak i u osób niepowiązanych, jest kojarzona z HG.

II. Definicja i diagnoza NVP i HG

Zalecenia określają i diagnozują nudności i wymioty ciężarnych (NVP) i niepowściągliwe wymioty ciężarnych (HG) następująco:

1. Diagnoza nudności i wymiotów ciężarnych: NVP jest rozpoznawane, gdy objawy zaczynają się przed 16. tygodniem ciąży, a inne przyczyny nudności i wymiotów zostały wykluczone.
2. Diagnoza niepowściągliwych wymiotów ciężarnych: HG jest diagnozowane, gdy objawy zaczynają się wcześnie w ciąży i są na tyle ciężkie, że uniemożliwiają normalne jedzenie i picie.
3. Klasyfikacja nasilenia: Nasilenie NVP i HG może być określane za pomocą zatwierdzonych indeksów.
4. Ocena kliniczna i badania: Klinicyści powinni brać pod uwagę historię pacjentki, przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i diagnostykę w celu oceny nasilenia i wykluczenia innych przyczyn.
5. Prowadzenie ciężkich stanów: W przypadku ciężkiego niedożywienia mogą być stosowane antropometryczne środki pomiarowe.
6. Mylące wskaźniki: Obecność ketonurii w ciąży może zaburzać ocenę stanu nawodnienia i odżywienia pacjenta.

III. Leczenie i postępowanie

III.A Ocena kliniczna i badania podmiotowe:

1. Kobiety z łagodną NVP powinny być leczone ambulatoryjnie przy użyciu leków przeciwwymiotnych. To podejście jest zalecane, ponieważ większość kobiet z NVP wymaga tylko doustnych lub domięśniowych leków przeciwwymiotnych. Opieka nad tymi przypadkami w trybie ambulatoryjnym lub w podstawowej opiece zdrowotnej jest uznawana za odpowiednią, aby uniknąć niepotrzebnych przyjęć do szpitala i zakłóceń w życiu kobiety.

2. Opieka ambulatoryjna powinna być stosowana, gdy leczenie w podstawowej piece zdrowotnej nie jest skuteczne. Jeśli kobiety nie mogą tolerować doustnych leków przeciwwymiotnych lub płynów, zalecane jest leczenie w szpitalu.
3. Hospitalizacja powinna być rozważana, jeśli występuje przynajmniej jedno z następujących:
 - o Ciągłe nudności i wymioty oraz niemożność stosowania doustnych leków przeciwwymiotnych.
 - o Ciągłe nudności i wymioty związane z klinicznym odwodnieniem lub utratą wagi (więcej niż 5% masy ciała), pomimo stosowania doustnych leków przeciwwymiotnych.
 - o Potwierdzona lub podejrzewana współistniejąca choroba (tak jak infekcja dróg moczowych i niemożność tolerowania doustnych antybiotyków).
 - o Współistnienie chorób takich jak padaczka, cukrzyca, HIV, niedoczynność nadnerczy lub choroba psychiczna, gdzie objawy i niemożność tolerowania doustnych posiłków i leków mogą prowadzić do dalszych komplikacji.

W przypadku hospitalizacji należy zaplanować badanie ultrasonograficzne, aby potwierdzić żywotność i wiek ciążowy oraz ocenić, czy występuje ciąża mnoga lub choroba trofoblastyczna.

4. Badania podstawowe:

- o Powinny obejmować sprawdzenie wywiadu pacjentki, szczególnie poprzednie NVP/HG, kwantyfikację nasilenia (używając skal takich jak PUQE/HELP), stan odżywienia, choroby współistniejące i wykluczanie innych przyczyn.
- o Badanie fizykalne powinno ocenić oznaki odwodnienia, niedożywienia i inne istotne objawy kliniczne.
- o Badania laboratoryjne powinny obejmować analizę moczu (zauważając, że ketonuria nie jest wskaźnikiem odwodnienia), mocznik, elektrolity (do modyfikowania dożylnym płynem i suplementacji elektrolitami), pełną morfologię krwi i poziomy glukozy we krwi. W opornych przypadkach lub tych z powtórzną hospitalizacją, może być niezbędne badanie funkcji tarczycy, ocena funkcji wątroby, wapnia, fosforanów, amylazy i gazometrii.

III.B Opcje terapeutyczne farmakologii dla kobiet z NVP i HG:

1. Terapia łączona: Dla kobiet, które nie reagują na pojedynczy lek przeciwwymiotny, powinny być używane kombinacje różnych leków. To podejście wykorzystuje różne mechanizmy działania różnych klas leków, które mogą działać synergistycznie. Niektóre kobiety mogą wymagać kombinacji dwóch lub więcej leków z opcji pierwszego i drugiego rzutu.
2. Leczenie pierwszego rzutu: doksylamina i pirydoksyna (witaminy B6) jest jedynym zalecanym leczeniem na NVP i może być stosowane jako pierwszy wybór w przypadku łagodnych do umiarkowanych NVP wymagających leczenia.
3. Drogi podawania: Dla kobiet z utrzymującymi się lub ciężkimi HG, alternatywne drogi podania takie jak parenteralne, transdermalne lub rektalne mogą być konieczne i bardziej skuteczne niż podanie doustne.

4. Kortykosterydy: Zarezerwowane dla przypadków, gdy standardowe terapie okazały się nieskuteczne, kortykosterydy powinny być stosowane w połączeniu z lekami przeciwwymiotnymi. Przegląd systematyczny sugeruje korzystny efekt sterydów.
5. Leki:
 - o Doksylamina i Pirydoksyna: Ta kombinacja skutkowała większą poprawą w wyniku PUQE od podstawy w porównaniu z placebo, wskazując na poprawę samopoczucia.
 - o Leki antyhistaminowe: Częściej przepisywane w połączeniu z innymi lekami przeciwwymiotnymi, szczególnie po wypisie ze szpitala dla HG.
 - o Ondansetron: Wykazano, że jest lepszy niż doksylamina i pirydoksyna w redukcji nudności i wymiotów, równie skuteczny jak metoklopramid, ale z mniejszymi działaniami niepożądanymi, oraz bardziej skuteczny niż metoklopramid w redukcji ciężkich wymiotów w kilku małych randomizowanych badaniach.
 - o Granisetron: Dostępne są ograniczone dowody w przypadku stosowania w ciąży.
 - o Witamina B6 (Pirydoksyna): Brak spójnych dowodów na jej skuteczność jako monoterapii dla NVP, chociaż wykazano skuteczność połączenia doksylaminy i pirydoksyny.
6. Imbir: Nie zaleca się stosowania ze względu na zgłaszane braki skuteczności i działania niepożądane u znacznej części osób cierpiących na HG, co może prowadzić do utraty zaufania do personelu medycznego, którzy go polecają.

Te zalecenia mają na celu zapewnienie kompleksowego podejścia do leczenia NVP i HG, podkreślając znaczenie spersonalizowanych planów leczenia, które mogą obejmować kombinację terapii i różne drogi podawania w zależności od nasilenia objawów i reakcji na początkowe leczenie.

III.C Bezpieczeństwo środków farmakologicznych:

1. Leczenie pierwszego rzutu:
 - o Leki antyhistaminowe (antagoniści receptorów H1), fenotiazyna i pyridoksyna-doksylamina są bezpieczne i powinny być przepisywane na początku dla NVP i HG.
 - o Według przeglądu Cochrane'a, te leki nie zwiększają ryzyka wad wrodzonych, ani innych niekorzystnych wyników ciążowych.
2. Leczenie drugiego rzutu:
 - o Ondansetron jest uważany za bezpieczny i można go stosować, jeśli leki przeciwwymiotne pierwszego rzutu są nieskuteczne. Chociaż istnieje bardzo małe ryzyko rozszczepu twarzoczaszki w przypadku stosowania ondansetronu w pierwszym tryestrze, to ryzyko musi być zrównoważone z ryzykiem złe leczonego HG.
 - o Bezwzględne ryzyko rozszczepu twarzoczaszki wzrasta z ryzyka podstawowego 11 przypadków na 10 000 narodzin do 14 przypadków na 10 000 narodzin w przypadku stosowania ondansetronu.
3. Dodatkowe leczenie:

- o Metoklopramid jest bezpieczny i może być używany samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwwymiotnymi. Jednakże, ze względu na ryzyko efektów pozapiramidowych, powinien być używany jako terapia drugiego rzutu i podawany przez wolne wstrzyknięcie bolusowe przez co najmniej 3 minuty.

Dodatkowe informacje:

- Użycie ondansetronu dla NVP/HG wzrasta, dodatkowo dane literaturowe potwierdzają brak ogólnego zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Jednakże, niektóre duże badania epidemiologiczne wykazały nieznacznie zwiększone ryzyko wad serca lub rozszczepu twarzoczaszki, co prowadziło do pewnych kontrowersji.
- Europejską Agencję Leków (EMA) potwierdziła zwiększone ryzyko krótkotrwałych zaburzeń pozapiramidowych i późnej dyskinezy, szczególnie u młodych ludzi, w przypadku stosowania metoklopramidu, zalecając ograniczenia w jego użyciu.
- Użycie kortykosteroidów w pierwszym trymestrze nie jest związane ze zwiększeniem ryzyka wad wrodzonych, włącznie z rozszczepem twarzoczaszki, wadami serca czy spodziectwa.

III.D. Działania niepożądane NVP i HG oraz ich zapobieganie:

1. Monitorowanie mocznika i elektrolitów w surowicy: Zaleca się codzienne monitorowanie poziomów mocznika i elektrolitów w surowicy u kobiet wymagających dożylnych płynów z powodu związku NVP z zaburzeniami elektrolitowymi.
2. Zarządzanie problemami żołądkowo-jelitowymi: U osób cierpiących na chorobę refluksową przełyku, zapalenie przełyku lub zapalenie żołądka, mogą być stosowane blokery receptora histaminowego typu-2 lub inhibitory pompy protonowej.
3. Suplementacja tiaminy: Wszystkim kobietom z wymiotami lub znacznie zmniejszonym spożyciem pokarmów, szczególnie przed podaniem dekstrozy lub żywienia pozajelitowego, należy podawać suplementację tiaminy (doustnie 100 mg trzy razy dziennie lub dożylnie jako część kompleksu witamin B). Zalecenie to wynika z ryzyka encefalopatii Wernickego spowodowanej niedoborem witaminy B1 (tiaminy) związanym z NVP/HG.
4. Profilaktyka przeciwzakrzepowa: Kobietom przyjętym z HG należy zaoferować profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej, a te, które są leczone ambulatoryjnie, powinny być oceniane pod kątem ryzyka zakrzepicy żył głębokich (VTE). Pończochy uciskowe powinny być używane, gdy heparyna drobnocząsteczkowa jest przeciwwskazana. Profilaktykę przeciwzakrzepową można zakończyć po hospitalizacji, pod warunkiem, że nie ma innych wskazań do jej kontynuacji, ze względu na zwiększone ryzyko VTE u kobiet z HG.
5. Żelazo i dolegliwości jelitowe: Kobiety z obecnymi lub poprzednimi NVP lub HG powinny rozważyć unikanie preparatów zawierających żelazo, jeśli te pogarszają objawy, oraz powinny rozważyć alternatywne drogi podawania żelaza.
6. Zalecana jest dożylna nawodnienie solą fizjologiczną (0,9% NaCl) z dodatkowym chlorkiem potasu, z codziennym monitorowaniem elektrolitów, aby modyfikować substytucję.

IV. Opieka prenatalna

- o Pacjentki z ciężkim NVP lub HG, których objawy utrzymują się do późnego drugiego lub trzeciego trymestru, powinny mieć cykliczne badania w celu monitorowania wzrastania płodu ze względu na zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu i niskiej masy urodzeniowej.

VI. Powikłania odległe NVP i HG

1. Długoterminowa śmiertelność: Nie ma dowodów na istotny wpływ HG na długoterminową śmiertelność z wszelkich przyczyn.
2. Skutki psychologiczne: Kobiety, które doświadczyły HG podczas ciąży, są narażone na zwiększone ryzyko depresji poporodowej, lęku i zespołu stresu pourazowego po porodzie. Przegląd systematyczny podkreślił znacząco zwiększone ryzyko depresji i lęku u kobiet z HG, które utrzymuje się w okresie poporodowym. Inne badania wykazały długotrwałe zaburzenia psychologiczne związaną z HG.
3. Powtarzanie się w przyszłych ciążach: Kobiety, które wcześniej miały HG, są informowane o ryzyku jego nawrotu w przyszłych ciążach.
4. Wpływ na dziecko: Chociaż łagodne do umiarkowane NVP nie wydaje się negatywnie wpływać na rozwijający się płód i może nawet mieć efekt ochronny, przegląd systematyczny i meta-analiza wykazały niewielki wzrost niekorzystnych wyników zdrowotnych u dzieci urodzonych przez kobiety cierpiące na HG, w tym zaburzeń lękowych, raka jąder (do 40 roku życia), zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i autyzmu, chociaż poszczególne badania wykazały znaczną heterogeniczność.
5. Porady na przyszłe ciążę: Kobietom, które doświadczyły ciężkiego NVP lub HG w poprzednich ciążach, zaleca się wczesne stosowanie modyfikacji stylu życia i diety, wraz z przeciwwymiotnymi, które były skuteczne w poprzedniej ciąży, aby zmniejszyć ryzyko NVP i HG w kolejnych ciążach

Dodatek III. Zalecane terapie przeciwwymiotne i dawkowanie:

Pierwsza linia:

Doksylamina i pirydoksyna (witamina B6) 20/20 mg po wieczorem, zwiększyć do dodatkowych 10/10 mg rano i 10/10 mg w porze lunchu, jeśli potrzeba.

Cyklizyna 50 mg po, im lub iv co 8 godzin.

Prochlorperazyna 5–10 mg co 6–8 godzin po (lub 3 mg do policzka); 12,5 mg co 8 godzin im/iv; 25 mg pr. dziennie.

Prometazyna 12,5–25 mg co 4–8 godzin po, im lub iv.

Chlorpromazyna 10–25 mg co 4–6 godzin po, im lub iv.

Druga linia:

Metoklopramid 5–10 mg co 8 godzin po, iv/im/sc.

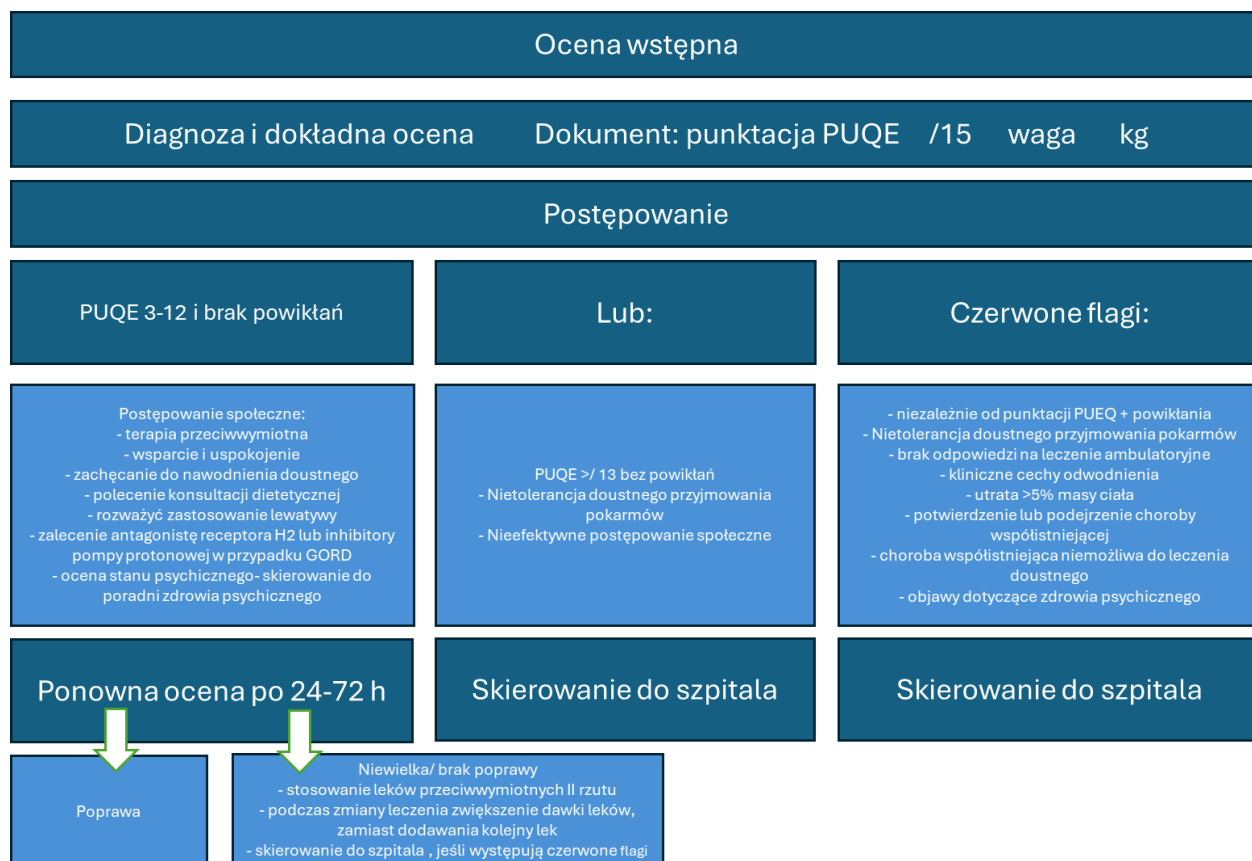
Domperidon 10 mg co 8 godzin po; 30 mg co 12 godzin pr.

Ondansetron 4 mg co 8 godzin lub 8 mg co 12 godzin po; 8 mg przez 15 minut co 12 godzin iv; 16 mg dziennie pr.

Trzecia linia:

Hydrokortyzon 100 mg dwa razy dziennie iv, a po wystąpieniu klinicznej poprawy, przekształcić na prednizolon 40–50 mg dziennie PO, z dawką stopniowo zmniejszaną do najniższej dawki podtrzymującej kontrolującej objawy.

Zalecany uproszczony algorytm postępowania w przypadku nudności i wymiotów ciężarnych (NVP/HG) w opiece podstawowej:



Indeks Unikalnego Pomiaru Wymiotów w ciąży (Pregnancy-unique Quantification of Emesis index) **PUQE**

System oceny Motherisk PUQE-24					
Przez jak długi czas odczuwałaś nudności lub nieprzyjemne uczucie w żołądku w ciągu ostatnich 24 godzin?	Nigdy	1 h lub mniej	2-3 h	4-6 h	>6 h
Czy wymiotowałaś w ciągu ostatnich 24 godzin?	Nie wymiotowałam	1-2 razy	3-4 razy	5-6 razy	>7 razy
Ile razy odczuwałaś odruchy wymiotne lub suchy kaszel w ciągu ostatnich 24 godzin?	Nie odczuwałam	1-2 razy	3-4 razy	5-6 razy	>7 razy
Wynik PUQE-24: łagodny 6 umiarkowany 7–12 ciężki 13–15					
Ile godzin spałaś w ciągu ostatnich 24 godzin? Dlaczego?					
Na skali od 0 do 10, jak oceniałabyś swoje samopoczucie? 0 (najgorsze możliwe) 10 (najlepiej, jak się czułaś przed ciążą)					
Czy możesz powiedzieć, co powoduje, że tak się czujesz?					

HELP- wskaźnik oceny nasilenia wymiotów ciężarnych (HyperEmesis Level Prediction Score).

Poziom nudności przez większość czasu	0	1	2	3	4	5
Średnio wymiotuję _razy na dobę	0	1-2	3-5	6-8	9-12	13 lub więcej
Każdego dnia mam _epizodów odruchów wymiotnych/suchego kaszlu.	0	1-2	3-5	6-8	9-12	13 lub więcej
Oddaję mocz.	Tak samo	Częściej , jasny mocz	Rzadziej, barwa żółta	Co 8 godzin, ciemnożółty mocz	Rzadziej niż co 8 h, ciemniejszy	Rzadko, mocz ciemny lub krwisty, nieprzyjemny zapach
Stopień nudności/wymiotów 1 godzinę po podaniu leków lub po posiłku/napoju, jeśli nie stosowano leków.	0 lub bez leczenia	1	2	3	4	5
Średnia liczba godzin, w których nie jestem w stanie efektywnie pracować w mojej pracy i/lub w domu z powodu choroby	0	1-2 (mniej godzin)	3-4 (praca niepełny etat)	5-7 (praca lekka)	8-10 (nie mogę opiekować się rodziną)	11 (nie mogę opiekować się sobą)
Radziłam sobie z nudnościami, wymiotami i odruchami wymiotnymi.	Normalnie	Zmęczona, ale dobrze	Mniej niż zazwyczaj	Tolerowane, ale trudne	Trudności	Złe, depresyjnie
Całkowita ilość jedzenia/picia, którą byłam w stanie spożyć i zatrzymać w żołądku.	Taka sama	Całkowicie ok 3 posiłki i 6 kubków płynu	Całkowicie ok 2 posiłki i tyle samo płynu	1 posiłek i kilka kubków płynu lub tylko płyny	Bardzo mało lub <1 posiłku/ minimalna ilość płynu/ częste podania	Nie przyjmuje doustnie płynów/posiłków, codzienne podania

(średnia butelka wody/ duży kubek=2 kubki/500 ml)				lub tylko posiłki	płynów dożylnie	dożylnie, dojelitowe
Leki przeciwwymiot ne utrzymują się w żołądku lub są tolerowane.	Bez leczenia	Zawsze	Prawie zawsze	Czasami	Rzadko	Nigdy dożylnie/ dojelitowo
Mój stan objawów w porównaniu do zeszłego tygodnia	Bardzo dobry	Dobry	Prawie tak samo	Gorszy	Pogorszony	Bardzo pogorszony
Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 7 dni: %	0%	1%	2%	3%	4%	5%
Liczba recept na leki przeciwwymiot ne.	0	1	2	3	4	5+
	0 pkt	1pkt/odpow iedź	2 pkt/odpow iedź	3 pkt/ odpowie dź	4pkt/odpow iedź	5 pkt/odpowie dź
SUMA każdej kolumny= (odpowiedź w kolumnie)x(pu nkt za odpowiedź)	0	—	—	—	—	—
SUMA dla każdej kolumny	Nie/Lagodne ≤19		Umiarkowany 20-32		Ciężki 33-60	