

Сучасні аспекти оптимальної терапевтичної стратегії надмірного блювання вагітних

В. І. Медведь¹, Д. Г. Коньков², Р. О. Ткаченко³, О. А. Мунтян²

¹Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Хоча нудота та блювання на ранніх термінах вагітності є дуже поширеними, обтяжуючи приблизно 80% вагітностей, тяжка їхня форма – надмірне блювання вагітних (НБВ) – ускладнює до 2,2% вагітностей. НБВ – це одне з найпоширеніших показань до госпіталізації під час вагітності. Окрім недостатнього харчування як матері, так й плода, тяжким наслідком НБВ є серйозне психосоціальне навантаження, що призводить до депресії, тривожності та навіть до розвитку перинатальної патології.

Метою цього мета-аналізу є вивчення наявних рандомізованих контрольованих досліджень щодо терапевтичних стратегій при НБВ, їхнє оцінювання на підставі як суб'єктивних, так і об'єктивних показників ефективності, безпеки для матері та плода/новонародженого, а також економічних витрат.

Проведено систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews та публікацій у фахових виданнях України за 2013–2023 рр. Пошук проводили за такими ключовими словами: вагітність, нудота та блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, гіперемезис, антиеметична терапія під час вагітності, інфузійна терапія та профіль безпеки медикаментів, призначених під час вагітності у різних комбінаціях.

За основний результат прийнято: ефективність терапевтичних стратегій (зменшення або припинення нудоти/блювання); деталізація за профілем безпеки протиблювотних препаратів; оптимізація інфузійної терапії; додаткові клінічні стратегії, що допомагають підвищити якість надання допомоги вагітним; несприятливі наслідки та побічні ефекти препаратів, що використовують для лікування НБВ, для матері та плода/новонародженого.

Представлені у даному мета-аналізі результати можуть бути використані при створенні національної клінічної настанови, протоколу, консенсусу або клінічних рекомендацій стосовно клінічного менеджменту НБВ.

Ключові слова: вагітність, ранній токсикоз, надмірне блювання вагітних, плід, PUQE-24, зневоднення, кетонурія, антиеметична терапія, інфузійна терапія, ксилітол, перинатальна патологія, гастроєзофагеальний рефлюкс, кислотносупресивна терапія, парентеральна терапія.

The modern aspects of the optimal therapeutic strategy of hyperemesis gravidarum

V. I. Medved, D. H. Konkov, R. O. Tkachenko, O. A. Muntian

Although, nausea and vomiting in early pregnancy is very common, affecting approximately 80% of pregnancies, hyperemesis gravidarum (HG) is a severe form that complicates up to 2.2% of pregnancies. HG is one of the most common indications for hospitalization during pregnancy. In addition to the insufficient nutrition both for the mother and fetus, the severity of HG symptoms causes a serious psychosocial stress, which leads to depression, anxiety and even the development of perinatal pathology. The aim of this meta-analysis was to study available randomized controlled trials about therapeutic strategies by HG, their evaluation based on both subjective and objective measures of efficacy, maternal and fetal/neonatal safety, and economic costs.

A systematic data search was conducted using the databases MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews and publications in professional editions of Ukraine for 2013–2023. The search was conducted using the following keywords: pregnancy, nausea and vomiting of pregnant women, excessive vomiting of pregnancy, hyperemesis, antiemetic therapy during pregnancy, infusion therapy and the safety profile of medications prescribed during pregnancy in various combinations.

The main outcome was: the effectiveness of therapeutic strategies (reduction or stopping nausea/vomiting); detailing by safety profile of antiemetic drugs; optimization of infusion therapy; additional clinical strategies that help to improve the quality of care for pregnant women; adverse effects and side effects of drugs for HG for the mother/fetus/newborn.

The results presented in this meta-analysis can be used in the creation of a national clinical guideline, protocol, consensus or clinical recommendations regarding the clinical management of hyperemesis gravidarum.

Keywords: pregnancy, early toxicosis, hyperemesis gravidarum, fetus, PUQE-24, dehydration, ketonuria, antiemetic therapy, infusion therapy, xylitol, perinatal pathology, gastroesophageal reflux, acid-suppressive therapy, parenteral therapy.

Нудота та блювання під час вагітності, або ранній токсикоз (РТ), уражує приблизно 80% вагітних жінок й характеризується різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай з'являються на 5–6-у тижні вагітності, у більшості випадків зникають до кінця I триместра [2, 4, 41]. Численні дослідження декларують, що легкі та помірні форми РТ асоціюються зі

сприятливішими наслідками для плода порівняно з жінками, які не мають симптомів РТ: задокументовано більш низький рівень викиднів, передчасних пологів, мертвонародження та різноманітних вад розвитку [4, 5, 8].

Надмірне блювання вагітних (НБВ) визначає тяжку форму РТ і спостерігається у 0,3–2,3% від усіх вагітностей

тей [61]. Немає загальноприйнятого визначення ні для РТ, ні для більш серйозного розладу – НБВ. РТ зазвичай визначають як нудоту, блювання та/або позиви до блювання, що виникають у I триместрі без іншої причини.

Згідно з останніми рекомендаціями Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2018) щодо нудоти та блювання під час вагітності, не існує єдиного загальноприйнятого визначення НБВ, а діагноз ґрунтується на виключенні інших можливих причин [8]. Найчастіше наведені критерії діагностики НБВ включають постійне блювання, не пов'язане з іншими медичними причинами, гостре голодування (зазвичай значна кетонурія), електролітні та кислотно-лужні порушення, а також втрату маси тіла $>5\%$ від вихідної маси тіла вагітної [55].

Клінічна настанова Товариства акушерів-гінекологів Австралії та Нової Зеландії (2020) узагальнила всі визначення НБВ, які використовуються у літературі, що були розроблені відповідно до ініціативи CoRe Outcomes in Women and Newborn Health Initiative (CROWN). Критерії, які найчастіше наводять як діагностичні для НБВ, включають: постійне блювання з втратою маси тіла, не пов'язане з іншими причинами, разом із об'єктивним показником гострого голодування, таким, як нестача або дефіцит вуглеводів, порушення електролітного балансу та/або порушення кислотно-лужного балансу [40, 43].

Критерії Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) схожі, але вказують на можливу тривалість НБВ до 22 тиж вагітності [65]. Ступінь втрати маси тіла, необхідний для відповідності критеріям НБВ, часто визначається як принаймні 5% маси тіла від тої, що була визначена до вагітності [59].

Кетонурія часто згадується як певна міра дегідратації або ознака інтоксикації при НБВ, однак у систематичному огляді та мета-аналізі не було встановлено, що кетонурія не пов'язана ні з діагнозом, ні з тяжкістю НБВ [52]. Більшість із цих пацієнок також мають гіпонатріємію, гіпокаліємію та низький рівень сечовини у сироватці крові [67]. Птіалізм також є типовим симптомом НБВ. Симптоми цього розладу зазвичай досягають піку на 9-у тижні вагітності та зменшуються приблизно до 20-го тижня гестації [68].

Приблизно від 1% до 5% пацієнок із РТ мають показання до госпіталізації. Жінки, які перенесли РТ під час першої вагітності, мають високий ризик рецидиву [4]. Незважаючи на те що між НБВ та РТ може існувати континуум, важливо відрізнити ці стани, оскільки лікування та потенційні ускладнення у жінки та плода значно різняться [47]. Тяжкість НБВ встановлюють за допомогою інформації про метаболічні порушення, клінічних кодів діагнозу тяжкої НБВ та стаціонарного лікування з основним діагнозом, що потребує внутрішньовенної інфузії та парентерального харчування.

Як було зазначено у попередньому мета-аналізі В. І. Медведя та співавторів (2023), для кількісного оцінювання нудоти та блювання існує декілька систем визначення, включаючи індекс оцінки блювання та нудоти Motherisk Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE), який визнано більш простим і надійним [4]. Система PUQE визначає тяжкість

нудоти та блювання за трьома запитаннями: тривалість нудоти, частота блювання та позивів до блювання протягом 24 год. Було встановлено, що ця шкала тісно корелює з оцінкою самої жінки щодо загальнофізичного та психічного благополуччя ($p < 0,001$), а також з важливими практичними показниками тяжкості, такими, як потреба у госпіталізації та наданні невідкладної допомоги у відповідному відділенні [43].

Фармакологічне лікування РТ та НБВ слід використовувати як частину цілісного підходу до терапії, включаючи, за можливості, немедикаментозні заходи та психосоціальну підтримку [2, 4]. Майже всі види фармакологічного лікування є «неліцензійними» й базуються на історичному досвіді з обмеженою кількістю високоякісних даних доказової медицини, описаних у невеликих дослідженнях або систематичних оглядах чи мета-аналізах. У всіх випадках раціональне оцінювання ризику для матері та плода, зокрема тератогенезу, повинна бути визначена на підставі персоналізованих обставин для вагітної.

Незважаючи на те, що РТ та НБВ є поширеними проблемами у вагітних, досліджень, зосереджених на терапевтичних стратегіях, а особливо на оптимальній інфузійній терапії, бракує. Причина може полягати у тому, що основну увагу при виборі стратегії терапії НБВ приділяють антиеметичним препаратам, тоді як призначення інфузійної терапії значною мірою недооцінюється.

Результати останніх патофізіологічних досліджень щодо НБВ покращують обізнаність та належний антенатальний догляд вагітних за допомогою комбінації препаратів, що є критично важливим для подальших зусиль щодо вирішення цієї проблеми та запобігання поліпрагмазії. Саме тому *метою нашого аналітичного огляду є вивчення доступних рандомізованих контрольованих досліджень стосовно медикаментозної терапії НБВ у фокусі адекватної інфузійної підтримки для покращення якості надання допомоги вагітним, їхнього оцінювання на підставі об'єктивних показників ефективності, безпеки для жінки і плода та економічних витрат.*

Джерела інформації: дані щодо РТ та НБВ були отримані за кодами 9/10 МКХ.

Пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівського центрального реєстру контрольованих випробувань, наукове цитування Scopus, Conference Proceedings Index, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluations Database, Cochrane Database of Systematic Reviews і Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікацій у фахових виданнях України проводили за допомогою термінів: вагітність, нудота та блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, гіперемезис, антиеметична терапія під час вагітності, інфузійна терапія та профіль безпеки медикаментів, призначених під час вагітності у різних комбінаціях. Було переглянуто відповідні статті та знайдено додаткові джерела у посиланнях на ці статті. Проводили пошук з початку 2013 р. до квітня 2023 р.

Консенсус усіх авторів був використаний для прийняття остаточного рішення при виборі рекомендацій. Будь-який конфлікт, який виникав, вирішувався після обговорення з усіма авторами.

Вибір протиблювотного засобу повинен бути індивідуальним, виходячи із симптомів жінки, попередньої реакції на лікування та потенційних побічних ефектів: якщо протиблювотний засіб неефективний при максимальній дозі, припинити вживання, перш ніж розпочинати лікування альтернативним препаратом; якщо протиблювотний засіб частково ефективний, оптимізуйте дозу та терміни і додайте додаткові засоби лише після випробування максимальних доз першого препарату; якщо немає медикаментозної алергії, призначити кожен з препаратів протягом 24 год, перш ніж перейти до наступної лінії терапії [34].

Докази, що були представлені у 35 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) із низьким ризиком помилки, свідчили про те, що вітамін В6, антигістамінні препарати, метоклопрамід (для легких симптомів), піридоксин-доксиламін та ондансетрон (для помірних симптомів) були пов'язані з покращенням симптомів РТ порівняно з плацебо. Одне РКД (n=86) повідомило про значне покращення помірних симптомів після психотерапії (зміна балів за Родсом (діапазон: 0 – немає симптомів до 40 – найтяжчі можливі симптоми) – 18,76 (середньоквадратичне відхилення (SD) 5,48) до 7,06 (SD 5,79) для втручання проти 19,18 (SD 5,63) до 12,81 (SD 6,88) для порівняння; $p < 0,001$). Для помірно тяжких симптомів 1 РКД (n=60) припустило, що комбінація піридоксин-доксиламін, застосована профілактично, знижувала ризик рецидиву помірно тяжких симптомів порівняно з лікуванням після появи симптомів (15,4% проти 39,1%; $p < 0,04$).

В одному РКД (n=83) було виявлено, що ондансетрон був пов'язаний із більш низькими показниками нудоти на 4-й день, ніж метоклопрамід (середній бал за візуальною аналоговою шкалою (VAS) – 4,1 (SD, 2,9) для ондансетрону проти 5,7 (SD, 2,3) для метоклопрамід; $p = 0,023$, але не епізоди блювання – 5,0 (SD, 3,1) проти 3,3 (SD, 3) відповідно; $p = 0,013$). Хоча різниці у показниках нудоти протягом 14-денного періоду дослідження не було, тенденція показників блювання була кращою у групі ондансетрону ($p = 0,042$). В одному РКД (n = 159) не виявлено різниці між метоклопрамідом та прометазиним через 24 год (епізоди блювання: 1 (міжквартильний розмах (IQR) 0–5) для метоклопрамід проти 2 (IQR 0–3) для прометазину; $p = 0,81$, VAS (шкала 0–10) для нудоти: 2 (IQR, 1–5) проти 2 (IQR, 1–4) відповідно, $p = 0,99$).

У трьох РКД порівнювали кортикостероїди з плацебо, або прометазиним, або метоклопрамідом у жінок із тяжкими симптомами. Поліпшення спостерігалося в усіх групах кортикостероїдів, але повідомлялося лише про суттєву різницю між кортикостероїдами та метоклопрамідом (зменшення блювання: 40,9% проти 16,5% на 2-й день; 71,6% проти 51,2% на 3-й день; 95,8% проти 76,6% на 7-й день (n=40); $p < 0,001$). Для інших втручань докази були обмежені.

Автори дійшли до висновків, що для легких симптомів нудоти та блювання під час вагітності піридоксин, антигістамінні препарати та метоклопрамід були пов'язані з більшою користю, ніж плацебо. Для помірних симптомів піридоксин-доксиламін, прометазин та метоклопрамід були пов'язані з більшою користю, ніж плацебо. Ондансетрон був пов'язаний із полегшенням

різноманітних симптомів. Кортикостероїди можуть принести користь у тяжких випадках. Загалом якість доказів була низькою [48].

В іншому мета-аналізі 73 дослідження стосовно використання терапевтичних стратегій при РТ та НБВ відповідали критеріям включення: 33 та 11 РКД мали низький та високий ризик зміщення відповідно. Найпоширенішими стратегіями була терапія із використанням стероїдів порівняно зі звичайним лікуванням та вітамін В6 порівняно з плацебо. Існують докази того, що антигістамінні препарати, метоклопрамід (легкий перебіг) та вітамін В6 (легкий або тяжкий перебіг) є кращими, ніж плацебо.

Diclectin (Duchesnay Inc.): доксиламіну сукцинат (10 мг) плюс піридоксину гідрохлорид (10 мг), таблетки з уповільненим вивільненням, є більш ефективним, ніж плацебо, а ондансетрон ефективніший у зменшенні нудоти, ніж піридоксин плюс доксиламін. Diclectin до появи симптомів РТ у жінок із високим ризиком розвитку НБВ знижує ризик помірного/тяжкого РТ порівняно з його вживанням після появи симптомів.

Прометазин так само ефективний, а ондансетрон більш ефективний, ніж метоклопрамід, при НБВ. Призначення інфузійної терапії допомагає усунути зневоднення та полегшити симптоми. Розчин декстрози може бути більш ефективним для зменшення нудоти, ніж звичайний фізіологічний розчин. Трансдермальні клонідинові пластирі можуть бути ефективними за тяжкого НБВ. Ентеральне зондове харчування є ефективним, але екстремальним методом лікування дуже тяжких симптомів. Амбулаторне лікування помірних/тяжких симптомів можливе, прийнятне і таке ж ефективне, як і стаціонарне лікування. Для всіх інших втручань і порівнянь докази неясні.

Економічний аналіз був обмежений відсутністю даних про ефективність, але порівняння вартості різних методів лікування підкреслює наслідки різних варіантів. Отже, існують докази полегшення симптомів при використанні певних методів лікування, але ці дані не корелюють з тяжкістю захворювання. Потрібні методологічно обґрунтовані та масштабніші випробування основних методів лікування [7, 53].

Відповідно до рекомендацій багатьох національних клінічних настанов та протоколів [8, 34, 43, 50, 59], залежно від тяжкості РТ зазвичай спочатку розпочинають із використання перорального шляху введення ліків, проте у разі НБВ – шляхом внутрішньовенного або підшкірного введення препаратів (табл. 1).

Для деяких препаратів, наприклад ондансетрону, доступні пероральні форми, але вони не всмоктуються сублінгвально, їх потрібно ковтати, як таблетки або сироп. Амбулаторне безперервне застосування підшкірних протиблювотних засобів було описано у низці обсерваційних досліджень [39].

Підшкірне введення ондансетрону є більш ефективним, ніж підшкірне введення метоклопрамід, хоча обидва препарати значно знижують ризик повторної госпіталізації. Проте майже половина жінок все ще потребувала внутрішньовенної гідратації протягом періоду лікування, і пацієнтки залишалися на терапії у середньому $22,3 \pm 2,2$ доби [39]. На сьогодні підшкірні

Антиеметики, що можуть бути використані парентерально [39]

Препарат	Доза	Примітка
Метоклопрамід	10 мг внутрішньовенно (від 0,5 мг/кг до максимум 30 мг/добу), або 1,2–1,8 мг/год внутрішньовенно шляхом інфузії, або підшкірно 20–40 мг/добу	Повільно внутрішньовенно протягом 2–20 хв Седація
Циклізин	50 мг повільно внутрішньовенно	Сильна седація
Дроперидол	0,5–1 мг/год (25 мг/добу)	Седація
Прометазин	25 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (100 мг/добу)	Седація
Прохлорперазин	Від 5 до 10 мг внутрішньовенно	Седація
Ондансетрон	4–16 мг внутрішньовенно Підшкірна інфузія (помпа) 16–28 мг/добу	Уникайте у жінок із подовженням інтервалу Q–T
Метилпреднізолон	16 мг протягом 48–72 год	
Гідрокортизон	100 мг/добу внутрішньовенно	

мікроінфузійні насоси цих протиблювотних засобів не є економічно ефективними порівняно зі звичайними альтернативами лікування, включаючи періодичну госпіталізацію [58].

На думку Американського коледжу акушерства та гінекології (ACOG) щодо нудоти та блювання під час вагітності (2018), фармакологічна терапія першої лінії повинна включати комбінацію вітаміну B6 (піридоксин) та доксиламіну. ACOG схвалює три режими дозування: піридоксин від 10 до 25 мг перорально з доксиламіном 12,5 мг три або чотири рази на добу, 10 мг піридоксину та 10 мг доксиламіну до 4 разів на добу або 20 мг піридоксину та 20 мг доксиламіну до 2 разів на добу [8].

Препарати другого ряду включають антигістамінні засоби та антагоністи дофаміну, такі, як дименгідринат 25–50 мг кожні 4–6 год перорально, дифенгідрамін 25–50 мг кожні 4–6 год перорально, прохлорперазин 25 мг кожні 12 год ректально або прометазин 12,5–25 мг кожні 4–6 год перорально або ректально.

Якщо у пацієнтки продовжують фіксувати значні прояви симптомів без ознак зневоднення, можна призначити метоклопрамід або ондансетрон перорально. У разі дегідратації додатково до внутрішньовенного уведення метоклопраміду, ондансетрону або прометазину слід застосувати внутрішньовенне уведення інфузійних розчинів.

Регідратація разом із відновленням електролітного складу дуже важлива у лікуванні НБВ. Підходящими розчинами є фізіологічний розчин або розчин Гартмана. За потреби можна додавати хлорид калію. Електроліти слід додавати також за потреби. При тяжких рефрактерних випадках НБВ надається перевага внутрішньовенно або внутрішньом'язовому введенню 25–50 мг хлорпромазину або 16 мг метилпреднізолону кожні 8 год перорально або внутрішньовенно [48].

Перспективні напрями, які незабаром плануються оцінити: перевірка ефекту ондансетрону та міртазапіну при лікуванні НБВ: подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження (тривають випробування до 2023 р.); жувальна гумка, що містить вітамін С, для лікування РТ: рандомізоване контрольоване дослідження [36].

Відповідали критеріям включення 25 досліджень (2052 жінки) щодо лікування вагітних із РТ або НБВ (2018). Не відзначалося достовірних відмінностей між

призначенням акупунктури та метоклопраміду щодо зменшення/припинення нудоти чи блювання (відносний ризик (ВР) 1,40, 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,79–2,49 та ВР 1,51, 95% ДІ: 0,92–2,48 відповідно). Амбулаторна допомога під керівництвом акушерки була пов'язана з: меншою тривалістю годин госпіталізації, ніж зазвичай (середня різниця (МД) – 33,20, 95% ДІ: від –46,91 до –19,49), рішенням про переривання вагітності, викиднем, низькою масою тіла для гестаційного віку порівняно зі звичайним доглядом.

Жінки, які вживали вітамін B6, мали тріхи довший термін перебування у лікарні порівняно з плацебо (МД – 0,80 доби, 95% ДІ: 0,08–1,52). Було недостатньо доказів, щоб продемонструвати різницю в інших результатах, включаючи середню кількість епізодів блювання (МД – 0,50, 95% ДІ: –0,40–1,40) або побічних ефектів. Порівняння між метоклопрамідом і ондансетроном не виявило чіткої різниці у тяжкості нудоти чи блювання (МД – 1,70, 95% ДІ: –0,15–3,55 та МД – 0,10, 95% ДІ: 1,63–1,43; одне дослідження, 83 жінки відповідно). Однак більше жінок, які вживали метоклопрамід, скаржилися на сонливість та сухість у роті (ВР 2,40, 95% ДІ: 1,23–4,69 та ВР 2,38, 95% ДІ: 1,10–5,11 відповідно).

Не було чітких відмінностей між групами щодо інших побічних ефектів. В одному дослідженні за участю 146 учасниць, у якому порівнювали метоклопрамід із прометазином, більше жінок, які вживали прометазин, повідомили про сонливість, запаморочення та дистонію (ВР 0,70, 95% ДІ: 0,56–0,87; ВР 0,48, 95% ДІ 0,34–0,69 та ВР 0,31, 95% ДІ: 0,11–0,90 відповідно).

Не було чітких відмінностей між групами щодо інших важливих результатів, включаючи якість життя та інші побічні ефекти. В одному дослідженні за участю 30 жінок у тих, хто отримував ондансетрон, не було різниці у тривалості госпіталізації порівняно з тими, хто отримував прометазин (МД 0,00, 95% ДІ –1,39–1,39), хоча спостерігалось посилення седації від прометазину (ВР 0,06, 95% ДІ: 0,00–0,94).

Щодо кортикостероїдів, то у дослідженні за участю 110 учасниць не було різниці у кількості днів госпіталізації порівняно з плацебо (МД – 0,30, 95% ДІ: 0,70–0,10), але спостерігалось зниження частоти повторних госпіталізацій (ВР 0,69, 95% ДІ: 0,50–0,94; 4 дослідження, 269 жінок).

Для гідрокортизону порівняно з метоклопрамідом не було доступних даних щодо первинних результатів й не було різниці у частоті повторної госпіталізації (ВР 0,08, 95% ДІ: 0,00–1,28; одне дослідження, 40 жінок). У дослідженні за участю 80 жінок порівняно з прометазином у тих, хто отримував преднізолон, нудота посилювалася через 48 год (ВР 2,00, 95% ДІ: 1,08–3,72), але не через 17 діб (ВР 0,81, 95% ДІ: 0,58–1,15). Не було чіткої різниці у кількості епізодів блювання або суб'єктивного полегшення нудоти/блювання. Хоча у представленому РКД було вивчено широкий спектр втручань, як фармакологічних, так й інших, відзначено обмежену кількість плацебо-контрольованих досліджень.

При порівнянні ефективності широко використовуваних протиблювотних засобів (метоклопраміду, ондансетрону та прометазину) результати цього огляду не підтверджують явну перевагу одного над іншим у полегшенні симптомів.

Обираючи втручання, також слід урахувати інші фактори, такі, як профіль побічних ефектів, безпека ліків та витрати на охорону здоров'я [14]. Сучасні персоналізовані стратегії терапії РТ та НБВ можуть полегшити перебіг та покращити наслідки вагітності і зменшити кількість непотрібного лікування завдяки використанню науково обґрунтованих фармакологічних втручань, які є ефективними, безпечними та економічно вигідними [50]. Тому нижче ми будемо намагатись підсумувати результати належної фармакологічної практики у терапії РТ та НБВ.

Ондансетрон є селективним антагоністом рецептора 5-НТЗ, який був схвалений для лікування нудоти та блювання, пов'язаних з хіміотерапією раку, хірургічним втручанням та вагітністю [11]. Попередні дослідження засвідчили, що це найпоширеніший протиблювотний препарат, який використовується для лікування РТ та НБВ у США [57]. Мета-аналіз та огляд ондансетрону стосовно ризику розвитку тяжких вроджених вад розвитку не показали підвищення частоти асоційованих основних або окремих підгруп вад розвитку, особливо для вад серця або орофациальних щілин [37].

Клінічне випробування у Західній Австралії (251 вагітна) також не виявило жодних несприятливих наслідків застосування ондансетрону під час вагітності [18]. Водночас рідкісні побічні ефекти включають подовження інтервалу $Q-T$ та серотоніновий синдром (який може включати збудження, високу температуру тіла та посилення рефлексів) [51].

Крім того, S. F. Fejzo та співавтори [2016] порівняли результати 1841 вагітності із НБВ після дії ондансетрону та без нього і виявили, що у жінок, які вживали ондансетрон, значно рідше виникала необхідність переривання вагітності через НБВ та нижчою була частота спонтанних викиднів у перші 12 тиж гестації. Жінки, які вживали ондансетрон, частіше повідомляли про випадки доношування вагітності до терміну 37 тиж [23].

У 2015 р. Z. A. Flake та співавторами було виявлено, що ондансетрон може зменшити нудоту та блювання у жінок із РТ та НБВ шляхом блокування дофаміну у кишечнику та тригерній зоні хеморецепторів [26]. Інше РКД, яке включало 36 вагітних, встановило, що ондансетрон за ефективністю перевершує комбінацію піри-

доксину та доксиламіну у лікуванні нудоти та блювання під час вагітності [54]. Також, на підставі даних дослідження M. Kashifard та співавторів, частота РТ була значно нижчою у групі вагітних, які отримували ондансетрон, ніж у групі жінок, що отримували метоклопрамід (83 вагітні, середній гестаційний вік 8,7 тижня) [38]. Крім того, було продемонстровано, що ондансетрон мав виражену протиблювотну та протинудотну дію при НБВ, до того ж відзначено, що він мав менше побічних ефектів й був менш вартісним, ніж метоклопрамід [6].

Про безпеку ондансетрону під час вагітності повідомлялося у датському дослідженні у 1970 немовлят, у яких не було виявлено підвищеного ризику вад розвитку плода або несприятливих наслідків вагітності [21]. Дослідження також продемонструвало, що ондансетрон не був пов'язаний із підвищеним ризиком серйозних вад розвитку порівняно зі звичайним лікуванням, що свідчить про його безпеку для вагітних [21].

Проте деякі дослідження пов'язують ондансетрон з певними вродженими дефектами. У шведській когорти з 1349 вагітних виявлено підвищений ризик дефектів серцевої перегородки [19], а когортне дослідження у США також сповістило про підвищений ризик розвитку шілини піднебіння [10].

Нещодавно оновлений мета-аналіз 12 порівняльних досліджень (2022) продемонстрував, що вплив ондансетрону протягом I триместра корелює з високим ризиком дефекту міжшлуночнової перегородки (6 досліджень, відношення шансів=1,11) та «вовчої паші» (5 досліджень, відношення шансів =1,48). Однак не було виявлено жодного суттєвого зв'язку між різними вадами серця та черепно-лицьовими аномаліями [9].

Крім того, C. R. Dormuth та співавтори (2021) провели велике багатоцентрове когортне дослідження, яке включало 456 963 вагітності, у якому порівнювали різні кінцеві точки вагітності серед жінок, які отримували ондансетрон або альтернативні протиблювотні засоби. Дослідження продемонструвало відсутність кореляції між вживанням ондансетрону під час вагітності та збільшенням ризику розвитку основних спадкових вад, загибелі плода, мертвородження та спонтанного викидня порівняно з впливом альтернативних протиблювотних засобів [20].

Отримані результати свідчили про те, що ондансетрон в основному безпечний, і його застосування наподегливо рекомендується протягом та після I триместра. Ризик розщеплення піднебіння внаслідок впливу ондансетрону залишається предметом конфлікту у великих когортних дослідженнях [20]. Водночас не можна не нагадати, що 2018 р. у США суд визнав наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ондансетрону у I триместрі вагітності та виникненням вроджених вад серця у плода. Після цього Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів – агентство Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США зобов'язало виробників лікарських засобів, що містять ондансетрон, внести ці відомості до інструкцій з медичного застосування даних препаратів [8].

Майбутні дослідження повинні зосередитися на тому, чи є цей потенціал тератогенного ризику більший, ніж ризик несприятливих результатів, якщо НБВ не лікувати.

Піридоксин, вітамер вітаміну В6, вважається ефективним засобом для полегшення симптомів нудоти на ранніх термінах вагітності [64]. Z. A. Flake та співавтори [2015] встановили, що піридоксин з доксиламіном, або без останнього, може бути ефективним для лікування легкої нудоти, спричиненої вагітністю [26]. Крім того, було виявлено, що комбінація піридоксину та метоклопраміду є кращою за будь-яку монотерапію у лікуванні РТ [16].

Проте інше плацебо-контрольоване дослідження за участю 92 жінок показало, що застосування перорального піридоксину разом з метоклопрамідом під час перебування у стаціонарі та протягом 2 тиж після виписки з лікарні з приводу НБВ не знизило частоти блювання чи нудоти [61]. Когортне дослідження також продемонструвало, що метоклопрамід не підвищує ризику виникнення вад розвитку плода [56].

Прометазин є переважно антигістамінним препаратом, а також діє як слабкий антагоніст дофаміну. Він ефективний у лікуванні РТ під час вагітності, але має значні побічні ефекти для матері, включаючи дистонію, седативний ефект та зниження порога судом [15]. Було також встановлено, що призначення дроперидолу у поєднанні з дифенгідраміном зменшує кількість днів у лікарні для жінок із НБВ; кореляції з вадами розвитку плода не було встановлено, хоча був зв'язок із подовженням $Q-T$ у деяких вагітних [35].

Інше дослідження продемонструвало, що прометазин та метоклопрамід мають аналогічний терапевтичний результат у жінок із НБВ, але прометазин мав менше побічних ефектів [61]. Дименгідринат виявився ефективнішим, ніж вітамін В6, у лікуванні нудоти та блювання на ранніх термінах вагітності на підставі даних дослідження з участю 140 вагітних [13].

Ретроспективний огляд даних спостережень за 1064 жінками, які були госпіталізовані з приводу НБВ із метаболічними порушеннями протягом 2002–2019 рр., засвідчив, що зростає частота використання меклізіну, прохлорперазину та ондансетрону. Це призвело до щорічного збільшення відсотка жінок, які використовували будь-який протиблювотний засіб – на 1,5% (95% ДІ: 0,6–2,4) на догоспітальному етапі, на 0,6% (95% ДІ: 0,2–1,1) – під час госпіталізації та на 2,6% (95% ДІ: 1,3–3,8) – під час виписки. Загалом лише 50% жінок отримували протиблювотні засоби на догоспітальному етапі.

Після попередження Європейського медичного агентства (обмеження лікування метоклопрамідом до максимум 5 діб) використання метоклопраміду на догоспітальному етапі знизилося на 30% (95% ДІ: 25–36), тоді як використання усіх протиблювотних засобів на догоспітальному етапі знизилося на 20% (95% ДІ: 5,7–34). Автори спостерігали зниження гестаційного віку (-3,8 доби, 95% ДІ: 0,6–7,1), а також підвищення частоти переривання вагітності з абсолютним збільшенням на 4,8% (95% ДІ: 0,9–8,7) у 2014 р. [22].

Під час іншого клінічного дослідження 2021 р. було виявлено, що габапентин є ефективнішим, ніж стандартне лікування, для зниження балів РТ й підвищення загальної задоволеності та сприйняття перорально харчування у вагітних з НБВ [30]. Глюкокортикоїди

у складі медикаментозного лікування НБВ не можуть знизити частоти повторних госпіталізацій порівняно із використанням плацебо [66]. Крім того, глюкокортикоїди були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку вад піднебіння за їхнього застосування на початку I триместра [17].

Для гідрокортизону порівняно з метоклопрамідом не було доступних даних щодо первинних результатів і не було різниці у частоті повторної госпіталізації (ВР 0,08, 95% ДІ: від 0,00 до 1,28; одне дослідження, 40 жінок). У дослідженні з участю 80 жінок виявлено, що порівняно з прометазинном у тих, хто отримував преднізолон, посилилася нудота через 48 год (ВР 2,00, 95% ДІ: від 1,08 до 3,72; докази низької якості), але не через 17 діб (ВР 0,81, 95% ДІ: від 0,58 до 1,15; докази дуже низької якості). Не було чіткої різниці у кількості епізодів блювання або суб'єктивного полегшення нудоти/блювання [14].

Інші варіанти терапії рефрактерних випадків НБВ включали трансдермальний клонідин для зменшення симптомів у жінок, які не переносять пероральне лікування. Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 13 пацієток, які застосовували клонідин, зафіксувало значне зменшення симптомів НБВ та зменшення потреби у парентеральному харчуванні [45]. Дослідження у 70 пацієток із НБВ засвідчило зниження частоти повторних госпіталізацій із застосуванням діазепаму порівняно з моноінфузійною терапією [62].

Препарати, що використовуються для лікування РТ або НБВ, зокрема ондансетрон, можуть зумовлювати виникнення значних та симптоматичних закрепів у вагітних. Збільшення у раціоні вмісту харчових волокон та рідини є кращим лікуванням закрепів під час вагітності, хоча це може бути складно для жінок з обмеженням харчування через РТ.

У систематичному огляді методів лікування закрепів під час вагітності стимулювальні проносні препарати сприяли значно більшому полегшенню закрепів, але також значно більшому дискомфорту у животі та діарей, тоді як додавання клітковини підвищило частоту випорожнень [60]. Пом'якшувачі випорожнень, що не всмоктуються, такі, як докюзат натрію, можуть бути ефективним проносним.

У рефрактерних випадках використання солей магнію або лактулози вважається прийнятним для застосування під час вагітності. Рицинова олія може стимулювати скорочення матки, а надмірне вживання мінеральної олії може перешкоджати засвоєнню жиророзчинних вітамінів, тому цих засобів зазвичай уникають.

Стимулювальні проносні засоби, такі, як сена або бісакодил, є ефективними, але пов'язані з абдомінальним дискомфортом, тому їх слід застосовувати з обережністю під час вагітності, хоча вони не підвищують частоту вроджених вад розвитку [44]. Загалом, короткочасне застосування стимулювальних проносних засобів вважається безпечним під час вагітності. Можуть знадобитися осмотичні проносні засоби, такі, як лактулоза, сорбіт або макрогол, хоча великий об'єм рідини, необхідний для вживання всередину, може погано переноситися.

Як і у загальній лікарській практиці, в акушерстві слід уникати тривалого застосування проносних за-

Препарати для лікування ГЕР під час вагітності [12]

Препарат	Доза	Примітка
Перша лінія – антациди		
Антациди, що містять магній, кальцій або алюміній	За вимогою (при легких симптомах)	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку Закреп або діарея за високих доз
Друга лінія – блокатори H2 гістамінових рецепторів		
Фамотидин	20 мг 1–2 рази на добу	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку
Нізатидин	150 мг 1–2 рази на добу	
Третя лінія – інгібітори протонної помпи		
Омепразол	20 мг 1–2 рази на добу 40 мг внутрішньовенно 1 раз на добу	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку Добре переноситься Перехід від внутрішньовенного в лікування до перорального якомога швидше
Лансопразол	30 мг 1–2 рази на добу	
Рабепразол	20 мг 1–2 рази на добу	
Езомепразол	20 мг 1–2 рази на добу 20 мг внутрішньовенно 1–2 рази на добу	
Пантопразол	40 мг 1–2 рази на добу 40 мг внутрішньовенно 1–2 рази на добу	

собів. Наповнювачі, що містять клітковину, є, ймовірно, найбезпечнішими проносними засобами під час вагітності, оскільки вони не засвоюються системно. Цим агентам потрібно кілька днів, щоб проявити свою дію, тому вони не підходять для полегшення гострих симптомів. Вони також протипоказані при затримці калу. Побічні ефекти, пов'язані з наповнювачами, включають надмірне газоутворення, судомний біль і здуття живота. Також може знадобитися ректальне лікування, включаючи клізми з бісакодиллом, фосфатом натрію та цитратом/лаурилсульфоацетатом/сорбітом або гліцериновими супозиторіями [33].

У багатьох жінок із блюванням під час вагітності також спостерігаються симптоми гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), і наявність таких симптомів пов'язана з НБВ [28]. Лікування ГЕР разом із противблювотною терапією було пов'язане зі зниженням показників PUQE-24 (від $9,6 \pm 3,0$ до $6,5 \pm 2,5$; $p < 0,0001$) та покращенням показників якості життя (від $4,0 \pm 2,0$ до $6,8 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) (табл. 2).

Механізм цієї асоціації у першу чергу пов'язаний з гастроєзофагеальною моторикою. Нейром'язові аномалії шлунка, пов'язані з симптоматичною нудотою під час вагітності, включають шлункові дизритмії, як бради-, так і тахі- [44]. При НБВ міоелектричний малюнок шлунка є плоским або аритмічним. Механізми, що лежать в основі цієї шлункової аритмії, недостатньо вивчені.

Висловлювалося занепокоєння щодо підвищеного ризику дитячої астми у нащадків жінок, які отримували препарати, що пригнічують кислотність, однак жодне з досліджень не врахувало повної панелі відомих уражень, тому справжній ризик не було визначено [43].

Як правило, тяжкість РТ можна оцінити за допомогою опитувальника PUQE під час вагітності, при цьому показник $PUQE \leq 6$ свідчить про легкий ступінь, $7-12$ – про помірний ступінь і ≥ 13 – про тяжкий ступінь РТ. Тяжкий (оцінка $PUQE > 13$) або тривалий (> 14 днів) помірний РТ потребує оцінювання загаль-

ного стану пацієнтки, зокрема втрати маси тіла, кетонурії або дегідратації, тобто появи ознак НБВ, тому слід розглянути необхідність госпіталізації. Внутрішньовенне уведення рідини та/або парентеральне харчування або годування через зонд можна використовувати як амбулаторне лікування [46].

Призначаючи інфузійну терапію, лікар обов'язково повинен враховувати осмолярність інфузійних розчинів та порівнювати її з осмолярністю плазми крові, що за нормою становить 290 мОсм/л і не змінюється під час вагітності. За осмолярністю інфузійні розчини поділяють на гіпоосмолярні (гіпотонічні), гіперосмолярні та ізотонічні (ізоосмолярні). Для переходу рідини з міжклітинного простору до судинного русла необхідно вводити гіперосмолярні розчини; для зворотного руху рідини, за межі кров'яного русла (що у клінічній практиці буває значно рідше), слід призначати гіпоосмолярні розчини.

Осмолярності деяких інфузійних лікарських засобів:

1. Кристалоїди:

- натрію хлорид 0,9% – 308 мОсм/л;
- розчин Рінгера – 320 мОсм/л;
- розчин Рінгера лактат – 270 мОсм/л;
- глюкоза 4-5% – 278 мОсм/л;
- глюкоза 10% – 556 мОсм/л.

2. Багатоатомні спирти:

- Реосорбілакт – 900 мОсм/л;
- Сорбілакт – 1670 мОсм/л;
- Ксилат – 610 мОсм/л [49].

Пацієнткам із НБВ та тяжкою дегідратацією або кетонурією зазвичай рекомендують внутрішньовенну регідратацію. Швидка гідратація жінки зазвичай полегшує багато симптомів НБВ. У систематичному огляді (2016) дослідники виявили, що розчин 4–5% глюкози може бути пов'язаний із суттєвим покращенням, ніж звичайний фізіологічний розчин, у помірних та тяжких випадках ($n=222$) [48], однак є ризик розвитку енцефалопатії Верніке.

Інфузійна терапія надмірного блювання вагітних

Препарат	Кількість/швидкість	Примітка
Лактат натрію (розчин Гартмана) [44]	1–2 л/добу. 1 л протягом 2 год, а потім 1 л протягом 4 год	Внутрішньовенно може бути використаний ізотонічний розчин для повільної гідратації (протягом 6–8 год.) Розглянути додавання 20 ммоль калію хлориду
0,9% Натрію хлорид	1 літр рідини слід вливати протягом 4 год, потім по 500 мл кожні 4–6 год	Уникати швидкого уведення (може призвести до розвитку центрального понтоного мієлінолізису моста) [43]. При гіпокаліємії ($K^+ < 3,5$ ммоль/л) вводять 1000 мл 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль калію протягом 4 год [31]
Розчин 4% декстрази і 0,18% натрію хлориду або 5% декстрази [43]	1 л / 1 л/год	Розглянути як варіант, якщо неможливе пероральне вживання, у разі голодування або неконтрольованої нудоти і лише після корекції дефіциту тіаміну та виключення гіпонатріємії
Калію хлорид [43]	30–40 ммоль/л. Максимальна швидкість інфузії – 10 ммоль протягом 1 год	Застосуйте з обережністю. Найоптимальнішим є застосування суміші 30 ммоль калію хлориду та 1 л 0,9% натрію хлориду. Використовуйте лише доступ до великої периферійної або центральної вени. Уведення розчину калію через дрібні вени спричинює болючість і подразнення
Магнію сульфат [43]	10–20 ммоль/добу протягом 20–40 хв	Розведіть 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Використовуйте лише доступ до великої периферійної або центральної вени
Ксилат [1, 49]	6–8 мл/кг маси тіла	Тривалість терапії 3–5 дб

Внутрішньовенне уведення рідини коригує дегідратацію та електролітні порушення, а також, як було наведено, зменшує блювання у вагітних навіть без протиблювотних засобів [44]. При призначенні внутрішньовенної рідинної терапії слід урахувати ступінь зневоднення та будь-які електролітні порушення (табл. 3).

Тяжку гіпонатріємію не слід коригувати швидше, ніж 10 ммоль/л за 24 год, щоб запобігти мієлінолізу центрального моста. Поточні дані не свідчать про переваги рідин на основі декстрази порівняно з фізіологічним розчином.

Необхідно бути обережним, використовуючи будь-який розчин на основі декстрази, оскільки є ризик розвитку енцефалопатії Верніке (офтальмопарез із ністагмом, атаксія та сплутаність свідомості можуть виникнути у жінок з дефіцитом тіаміну). Якщо використовуються розчини декстрази, до інфузії обов'язково слід додавати 200–300 мг тіаміну [25, 44].

У клінічній настанові Товариства акушерів-гінекологів Шотландії (2020) рекомендовано такий режим інфузійної терапії:

- 1000 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду протягом 1 год;
- 500 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль KCL протягом 2 год;
- 500 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль KCL кожні 4 год [31, 32].

В Україні з метою корекції гіповолемії, дегідратації та дезінтоксикації, а також покращення гемодинаміки та реологічних властивостей крові при ускладненнях вагітності найчастіше застосовують засоби на основі багатоатомних спиртів Реосорбілакт та Ксилат.

Реосорбілакт – багатокомпонентний гіперосмолярний кристалоїд, що складається з багатоатомного спирту сорбітолу та електролітів у концентрації, яка відновлює електролітний баланс, забезпечує виражений дезінтоксикаційний ефект за рахунок високого во-

лемічного індексу та сприяє виведенню токсинів через діуретичну дію, покращує мікроциркуляцію та використовується для комплексної регідратації. Дозування Реосорбілакту становить 7 мл/кг на добу.

Основні терапевтичні ефекти Реосорбілакту:

- сорбітол – покращення капілярного кровотоку, дезінтоксикація, поліпшення реологічних властивостей крові;
- натрію лактат – корекція метаболічного ацидозу, нормалізація метаболічних процесів у тканинах;
- збалансований комплекс електролітів – корекція водно-електролітного складу крові.

Ксилат (ксилітол + натрію ацетат) – багатокомпонентний гіперосмолярний розчин, що чинить антикетогенну, азотзберігальну та ліпотропну дію. При цьому ксилітол, що міститься у розчині, не впливає на рівень глюкози крові і не сприяє секреції ендogenous інсуліну, а ацетат натрію забезпечує корекцію ацидозу без різких коливань рН [49].

Із урахуванням того, що наслідком НБВ є кетоацидоз із активацією ліпази у печінці, розпадом тригліцеридів, утворенням надлишку ацетилкоензиму А, що не використовується у циклі Кребса повністю та є джерелом кетонів тіл, які існують в організмі людини у трьох сполуках – ацетооцтова, β-оксимасляна кислоти та ацетон, цілком обгрунтованим вважається інфузійне використання багатоатомного спирту ксилітолу, оскільки утворення енергії у клітинах, у тому числі у печінці, відбувається без використання інсуліну, що є надзвичайно важливим [49].

Механізми дії ксилітолу:

- знижує кетогенну інтоксикацію та сприяє утворенню гліцерофосфату через пентозофосфатний цикл, зменшуючи таким чином кількість жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетилкоензиму А;
- через активізацію гліколізу посилює утворення піровиноградної кислоти, яка зумовлює окиснення ацетилкоензиму А у циклі Кребса;

- прискорює глікогеноутворення у печінці, зменшуючи мобілізацію жиру на периферії (ліполіз);
- підвищує вміст у печінці АТФ;
- сприяє синтезу ендогенного інсуліну, покращуючи вуглеводний обмін;
- значно знижує концентрацію лактату і швидкість гліоконеогенезу порівняно з ізокалорійною глюкозою.

Зважаючи на вміст електролітів та осмолярність Ксилату цілком можливе його використання для відновлення об'єму рідини у судинному руслі [49].

Відповідно до результатів проспективного клінічного дослідження Кім Єн Дін (2012), у вагітних, які застосовують Ксилат, швидше ліквідуються прояви дегідратації, значно поліпшується гемодинамічний профіль вже через 2 год після початку інфузійної терапії. При використанні Ксилату у вагітних швидше нормалізувалися біохімічні показники (нормалізація концентрації β -гідроксибутирату в крові та зниження рівня ацетону у сечі, зниження сироваткового рівня сечовини, креатиніну та глюкози, стабілізація електролітного складу) [1].

При вираженій дегідратації перед використанням гіперосмолярних розчинів необхідно провести інфузію простими кристалоїдами (0,9% розчин натрію хлориду) для нормалізації водного балансу у тканинах та зниження тканинної концентрації токсинів. Наступний крок – необхідно створити умови для переходу розчинених токсинів з тканин до судинного русла. Це реалізується шляхом використання гіперосмолярних збалансованих інфузійних розчинів з високим волемічним індексом, наприклад, розчинами на основі багатоатомних спиртів сорбітолу та ксилітолу [3, 49].

Якщо протиблювотних препаратів та інфузійної терапії недостатньо для зменшення нудоти та/або блювання, кетонурія зберігається й пацієнтка не може покращити споживання їжі, слід розглянути додаткову парентеральну терапію, проте про парентеральне харчування при НБВ на ранніх термінах вагітності повідомлялося рідко. Ентеральне годування можна здійснювати через єюнальний зонд, встановлений за допомогою гастроскопії. N. Vaisman та співавтори (2004) виявили, що годування через назоеюнальний зонд може впливати на рух травного тракту, таким чином пригнічуючи блювання під час вагітності. Інтенсивність блювання значно зменшилася протягом 48 год після встановлення назоеюнального зонда, та у середньому через 5 ± 4 доби (діапазон 1–13 днів) воно повністю припинилося. Це демонструє, що ендоскопічне годування через назоеюнальний зонд може значно зменшити блювання через вплив на рух травного тракту [63].

У дослідженні J. J. Hsu та співавторів (1996) було зафіксовано, що встановлення зонда Добгофа зменшило симптоми нудоти та блювання за 24 год, а симптоми НБВ продовжували нівелюватися при ентеральному харчуванні. Середня тривалість госпіталізації після початку годування становила 4,6 доби, найдовша – 8 днів [69].

Проте парентеральне харчування при НБВ на ранніх термінах вагітності застосовують рідко, але деякі дослідження встановили, що імплантація трубки для ендоскопічної єюностомії (PEG-J) вагітним також може зменшити залишковий об'єм шлунка, знижуючи таким чином частоту блювання [27].

R. M. Gulley та співавтори [1993] повідомили, що ентеральне харчування через назогастральний зонд малого діаметра посилює моторику шлунка, зменшуючи симптоми НБВ. У 30 пацієнток із НБВ було продемонстровано, що подібна тактика краще контролює нудоту, ніж внутрішньовенна терапія і протиблювотні препарати [29].

Це лікування має потенційні ускладнення, такі, як аспірація, інфекція, венозний тромбоз, внутрішньопечінковий холестази і жирова інфільтрація плаценти. Щоб звести до мінімуму можливість аспірації, зонд треба розмістити за воротарем. Незважаючи на свою вартість, цей метод значно дешевший порівняно з повним парентеральним харчуванням. Цей вид годування найбільш корисний для вагітних, у яких нудота і блювання пов'язані зі споживанням їжі [69].

У 2018 р. відкриття першого загальногеномного дослідження зв'язків РТ та НБВ (GWAS) дало нову інформацію про їхню етіологію, продемонструвавши, що плацента та ген гормону апетиту GDF15 є генетичним фактором ризику [24]. Через це потрібно зосередитися на тому, чи можна використовувати білки, кодовані GDF15, для діагностики, прогнозування та лікування РТ та НБВ. Препарати, чия дія спрямована на вісь GDF15–GFRAL, також були розроблені для лікування пов'язаної з раком кахексії, яка корелює з високим рівнем GDF15 [42]. Тому розроблення препаратів, націлених на шлях GDF15–GFRAL, якщо буде доведено, що вони безпечні під час вагітності, може допомогти у лікуванні жінок із РТ, а особливо – із НБВ.

ВИСНОВКИ

Вибір протиблювотних засобів слід розглядати як ступінчасту терапію, що має бути індивідуальною, виходячи з симптомів у жінки, попередньої відповіді на лікування та можливих побічних ефектів.

Екстрене лікування РТ/НБВ має бути зосереджено на корекції дегідратації та/або електролітних порушень, контролі нудоти та блювання, щоб забезпечити оптимальне ентеральне харчування.

Жінки, які звертаються до відділення невідкладної допомоги, потребують інфузійної терапії із урахуванням ступеня тяжкості РТ/НБВ.

Оптимальним додатком до загальноприйнятих схем лікування НБВ, особливо рецидивів, є залучення до схеми лікування багатоатомного спирту ксилітолу. Ксилітол забезпечує зменшення кетогенної інтоксикації та синтезу кетонових тіл через пришвидшення окиснення ацетил-КоА у циклі Кребса, пришвидшує виведення кетонових тіл з організму та коригує метаболічний ацидоз, а збалансований склад електролітів відновлює їхній баланс.

Додатково призначена кислотосупресивна терапія зменшить нудоту та блювання навіть за відсутності типових симптомів рефлюксу.

Слід уникати як недостатнього використання безпечних методів лікування, так і тривалого застосування ліків, які виявилися неефективними або спричинили неприємні побічні ефекти.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Медведь Володимир Ісаакович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Коньков Дмитро Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Ткаченко Руслан Опанасович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2714-8147

Мунтян Ольга Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (097) 148-80-10. *E-mail: olgamuntyan1987@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4298-9895

Information about the authors

Medved Volodymyr I. – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of Department Internal Pathology of Pregnant Women, SI «O. M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Konkov Dmytro H. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Tkachenko Ruslan O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2714-8147

Muntian Olha A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 148-80-10. *E-mail: olgamuntyan1987@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4298-9895

ПОСИЛАННЯ

- Kim YD. Rational infusion therapy in case of severe forms of early toxicosis of pregnant women. *Women's Health*. 2012;67(1):110-14.
- Konkov DH. Hyperemesis gravidarum. Care for the woman. 2016;2(68):26-9.
- Mazorchuk BF, Konkov DG, Chaika HV. Current approaches for treatment of early gestosis. *Health Women*. 2012;68(2):104-06.
- Medved VI, Zhuk SI, Konkov DH, Litvinov SK, Ocheretna OL. The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy. *Reprod Health Women*. 2023;(4): 13-28.
- Konkov DH, Klyvak VV, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;55(5):29-37.
- Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1272-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000000242.
- Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(3):363-72. doi: 10.1007/s00737-016-0707-4.
- ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15-e30.
- Albazeze E, Almahmoud L, Al-Rshoud F, Sallam D, Albze W, Alenezi R, et al. Ondansetron versus metoclopramide for managing hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Obstet Gynecol*. 2022;19(2):162-9. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.14367.
- Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(1):22-30. doi: 10.1002/bdra.22865.
- Andrade C. Major Congenital Malformation Risk After First Trimester Gestational Exposure to Oral or Intravenous Ondansetron. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20f13472. doi: 10.4088/JCP.20f13472.
- Australian Medicines Handbook. Website AMH [Internet]. 2022. Available from: <https://amhonline.amh.net.au/>.
- Babaei AH, Foghaha MH. A randomized comparison of vitamin B6 and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in early pregnancy. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(2):199-202.
- Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18):2492-505. doi: 10.1080/14767058.2017.1342805.
- 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):209-15. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00060.x.
- Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol*. 2003;23(7):531-5. doi: 10.1038/sj.jp.7210986.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(3):242-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990917)86:3<242::aid-ajmg9>3.0.co;2-u.
- Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. *Biomed Res Int*. 2013;2013:909860. doi: 10.1155/2013/909860.
- Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014;50:134-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.
- Dormuth CR, Winquist B, Fisher A, Wu F, Reynier P, Suissa S, et al. Comparison of Pregnancy Outcomes of Patients Treated With Ondansetron vs Alternative Antiemetic Medications in a Multinational, Population-Based Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215329. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5329.
- Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG*. 2004;111(9):940-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x.
- Erdal H, Holst L, Heitmann K, Trovik J. Antiemetic treatment of hyperemesis gravidarum in 1,064 Norwegian women and the impact of European warning on metoclopramide: a retrospective cohort study 2002-2019. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):464. doi: 10.1186/s12884-022-04777-x.
- Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol*. 2016;62:87-91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027.
- Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018;9:1178. doi: 10.1038/s41467-018-03258-0.
- 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 Primers*. 2019;5(1):62. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
- Flake ZA, Linn BS, Hornecker JR. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):293-6.
- Garg S, Contag S, Dutta S. Emerging role of endoscopically placed jejunostomy tubes in the management of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:685-8. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.017.
- Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy.

- Can J Gastroenterol. 2009;23(4):270-2. doi: 10.1155/2009/678514.
29. Gullely RM, Vander Pleog N, Gullely JM. Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding. *Nutr Clin Pract*. 1993;8:33-5. doi: 10.1177/011542659300800133.
30. Guttuso T Jr, Messing S, Tu X, Mullin P, Shepherd R, Strittmatter C, et al. Effect of gabapentin on hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(1):100273. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100273.
31. University hospital Wishaw; Women's services directorate. Diagnosis and Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. [Internet]. 2015. Available from: <https://nhs.uk/guidelines/scot.nhs.uk/media/1909/nausea-vomiting-in-pregnancy-hyperemesis-gravidarum-october-2020-2.pdf>.
32. NHS Greater Glasgow and Clyde. Hyperemesis Gravidarum, Guideline, Obstetrics: clinical guideline. [Internet]. 2022. Available from: <https://obsgynhandbook.nhs.uk/media/1770/id-694-hyperemesis-gravidarum-guideline-obstetrics-fp.pdf>.
33. Hull and East Riding Prescribing Committee. Management of Constipation in Adults [Internet]. 2019. Available from: <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf>.
34. Ministry of Health, Public Health System, Divisions of General Practice, Government Medical Officers, NSW Ambulance Service, Private Hospitals and Day Procedure Centres. Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Guideline, GL2022_009 [Internet]. 2022. Available from: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/Documents/GL2022_0_09.pdf.
35. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(11):1174-86. doi: 10.2146/ajhp060505.
36. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum [Internet]. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>.
37. Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2019;86:1-13. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001.
38. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):127-30.
39. Klausner CK, Fox NS, Istwan N et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinat*. 2011;28(9):715-21.
40. Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *BJOG*. 2018;125(12):1514-21. doi: 10.1111/1471-0528.15272.
41. Koren G, Ornoy A, Berkovitch M. Hyperemesis gravidarum - Is it a cause of abnormal fetal brain development? *Reprod Toxicol*. 2018;79:84-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.06.008.
42. Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, et al. Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):317-24. doi: 10.1002/jcsm.12033.
43. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, Bowyer L, Grzeskowiak L, Marnoch CA, et al. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(1):34-43. doi: 10.1111/ajo.13084.
44. Lowe SA, Steinweg KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emerg Med Australas*. 2022;34(1):9-15. doi: 10.1111/1742-6723.13909.
45. Maina A, Arrotta M, Cicogna L, Donvito V, Mischinelli M, Todros T, et al. Transdermal clonidine in the treatment of severe hyperemesis. A pilot randomised control trial: CLONEM-ESI. *BJOG*. 2014;121(12):1556-62. doi: 10.1111/1471-0528.12757.
46. Maslin K, Dean C. Nutritional consequences and management of hyperemesis gravidarum: a narrative review. *Nutr Res Rev*. 2022;35(2):308-18. doi: 10.1017/S0954422421000305.
47. McCarthy FP, Lutowski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Women's Health*. 2014;6:719.
48. 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;316(13):1392-401. doi: 10.1001/jama.2016.14337.
49. Medved VI. Non-intensive infusion therapy of non-intensive specialized watchdog-associated stands. *Medical Aspect Woman's Health*. 2020;135(6):1-4.
50. National Guideline Alliance (UK). Management of nausea and vomiting in pregnancy: Antenatal care: Evidence review R. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Aug.
51. Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994;49:2-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03575.x.
52. Niemeijer MN, Grooten LJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):150.e1-15. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.012.
53. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess*. 2016;20(74):1-268. doi: 10.3310/hta20740.
54. 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;124(4):735-42. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479.
55. Ozgunay SE, Dincgez B, Karasu D, Ozgen G, Taymur I, Eminoglu S, et al. Adjuvant Hypnotherapy for Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Pilot Study. *Int J Clin Exp Hypn*. 2022;70(3):277-85. doi: 10.1080/00207144.2022.2098026.
56. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement - a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(3):138-48. doi: 10.1038/ncpgasthep0442.
57. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1211035.
58. Reichmann JP, Kirkbride MS. Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy. *Managed Care*. 2012;21(5):44-7.
59. Royal College of Obstetricians Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016; Green Top Guideline No. 69. 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
60. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkham US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD011448. doi: 10.1002/14651858.CD011448.pub2.
61. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):975-81. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d99290.
62. Tasci Y, Demir B, Dilbaz S, Haberal A. Use of diazepam for hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):353-6. doi: 10.1080/14767050802464528.
63. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasogastric feeding in hyperemesis gravidarum—a preliminary study. *Clin Nutr*. 2004;23:53-7. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00088-8.
64. Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(3):881-4. doi: 10.1016/0002-9378(95)90359-3.
65. World Health Organisation. International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 1080 p. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
66. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1250-4. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.013.
67. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf*. 1998;19:155-64.
68. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med*. 2010;8:46.
69. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 1996;88:343-6.