

Современные аспекты оптимальной терапевтической стратегии чрезмерной рвоты беременных

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

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. Н. Лукьяновой НАМН Украины, г. Киев

² Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

³ Национальный университет здравоохранения имени П. Л. Шупика, г. Киев

Хотя тошнота и рвота на ранних сроках беременности очень распространены, осложняя примерно 80 % беременностей, тяжелая их форма — чрезмерная рвота беременных (ЧРБ) — осложняет до 2,2 % беременностей. ЧРБ — это одно из самых распространенных показаний к госпитализации во время беременности. Кроме недостаточного питания как матери, так и плода, тяжелым следствием ЧРБ является серьезная психосоциальная нагрузка, которая приводит к депрессии, тревожности и даже к развитию перинатальной патологии.

Цель данного метаанализа — изучение имеющихся рандомизированных контролируемых исследований по терапевтическим стратегиям при ЧРБ, их оценка на основании как субъективных, так и объективных показателей эффективности, безопасности для матери и плода/новорожденного, а также экономических затрат.

Проведен систематический поиск данных по базам MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews и публикациям в профессиональных изданиях Украины за 2013—2023 гг. Поиск проводили по следующим ключевым словам: беременность, тошнота и рвота беременных, чрезмерная рвота беременных, гиперемезис, антиеметическая терапия во время беременности, инфузионная терапия и профиль безопасности медикаментов, назначенных при беременности в различных комбинациях.

За основной результат приняты: эффективность терапевтических стратегий (уменьшение или прекращение тошноты/рвоты); детализация по профилю безопасности противорвотных препаратов; оптимизация инфузионной терапии; дополнительные клинические стратегии, помогающие повысить качество оказания помощи беременным; неблагоприятные последствия и побочные эффекты препаратов, которые используют для лечения ЧРБ, для матери и плода/новорожденного.

Представленные в данном метаанализе результаты могут быть использованы при создании национального клинического руководства, протокола, консенсуса или клинических рекомендаций по клиническому менеджменту ЧРБ.

Ключевые слова: беременность, ранний токсикоз, чрезмерная рвота беременных, плод, PUQE-24, обезвоживание, кетонурия, антиеметическая терапия, инфузионная терапия, ксилитол, перинатальная патология, гастроэзофагеальный рефлюкс, кислотосупрессивная терапия, парентеральная терапия.

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.

Тошнота и рвота во время беременности, или ранний токсикоз (РТ), поражает около 80 % беременных женщин и характеризуется разной степенью тяжести симптомов, которые обычно появляются на 5–6-й неделе беременности, в большинстве случаев исчезают к концу I триместра [2, 4, 41]. Многочисленные исследования декларируют, что легкие и умеренные формы РТ

ассоциируются с более благоприятными последствиями для плода по сравнению с женщинами, у которых нет симптомов РТ: задокументирован более низкий уровень выкидышей, преждевременных родов, мертворождения и различных пороков развития [4, 5, 8].

Чрезмерная рвота беременных (ЧРБ) определяет тяжелую форму РТ и наблюдается в 0,3—2,3 % всех

беременностей [61]. Нет общепринятого определения ни для РТ, ни для более серьезного расстройства — ЧРБ. РТ обычно определяют как тошноту, рвоту и/или позывы к рвоте, возникающие в I триместре без другой причины.

Согласно последним рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG, 2018) касательно тошноты и рвоты во время беременности, не существует единого общепринятого определения ЧРБ, а диагноз основывается на исключении других возможных причин [8]. Чаще всего указанные критерии диагностики ЧРБ включают постоянную рвоту, не связанную с другими медицинскими причинами, острое голодание (обычно значительную кетонурию), электролитные и кислотно-щелочные нарушения, а также потерю массы тела $> 5\%$ от исходной массы тела беременной [55].

Клиническое руководство Общества акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии (2020) обобщило все определения ЧРБ, используемые в литературе, которые были разработаны в соответствии с инициативой CoRe Outcomes in Women and Newborn Health Initiative (CROWN). Критерии, которые чаще всего указывают как диагностические для ЧРБ, включают: постоянную рвоту с потерей массы тела, не связанную с другими причинами, вместе с объективным показателем острого голодания, таким как недостаток или дефицит углеводов, нарушение электролитного баланса и/или нарушение кислотно-щелочного баланса [40, 43].

Критерии Международной классификации болезней (МКБ-10) схожи, но указывают на возможную продолжительность ЧРБ до 22 недель беременности [65]. Степень потери массы тела, необходимая для соответствия критериям ЧРБ, часто определяется как по крайней мере 5% массы тела от определенной до беременности [59].

Кетонурия часто упоминается как определенная мера дегидратации или признак интоксикации при ЧРБ, однако в систематическом обзоре и метаанализе не было установлено, что кетонурия не связана ни с диагнозом, ни с тяжестью ЧРБ [52]. У большинства из этих пациенток также имеются гипонатриемия, гипокальциемия и низкий уровень мочевины в сыворотке крови [67]. Птиализм также является обычным симптомом ЧРБ. Симптомы этого расстройства обычно достигают пика на 9-й неделе беременности и уменьшаются примерно до 20-й недели гестации [68].

Примерно от 1 до 5% пациенток с РТ имеют показания к госпитализации. У женщин, перенесших РТ во время первой беременности, высок риск рецидива [4]. Несмотря на то что между ЧРБ и РТ может существовать континуум, важно различать эти состояния, поскольку лечение и потенциальные осложнения у женщины и плода значительно отличаются [47]. Тяжесть ЧРБ устанавливают с помощью информации о метаболических нарушениях, клинических кодах диагноза тяжелой ЧРБ и стационарного лечения с основным диагнозом, требующим внутривенной инфузии и парентерального питания.

Как было указано в предыдущем метаанализе В. И. Медведя и соавторов (2023), для количественной оценки тошноты и рвоты существует несколько систем определения, включая индекс оценки рвоты и тошноты Motherisk Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE), который признан более простым и надежным [4]. Система PUQE определяет тяжесть тошноты и рвоты по трем вопросам: продолжительность тошноты, частота рвоты и позывов к рвоте в течение 24 часов. Было

установлено, что эта шкала тесно коррелирует с оценкой самой женщины общего физического и психического благополучия ($p < 0,001$), а также с важными практическими показателями тяжести, такими как потребность в госпитализации и оказании неотложной помощи в соответствующем отделении [43].

Фармакологическое лечение РТ и ЧРБ следует использовать как часть целостного подхода к терапии, включая по возможности немедикаментозные мероприятия и психосоциальную поддержку [2, 4]. Почти все виды фармакологического лечения являются «нелицензионными» и базируются на историческом опыте с ограниченным количеством высококачественных данных доказательной медицины, описанных в небольших исследованиях, систематических обзорах или метаанализах. Во всех случаях рациональная оценка риска матери и плода, в частности тератогенеза, должна быть определена на основании персонализированных обстоятельств для беременной.

Несмотря на то что РТ и ЧРБ являются распространенными проблемами у беременных, исследований, сосредоточенных на терапевтических стратегиях, особенно на оптимальной инфузионной терапии, недостаточно. Причина может заключаться в том, что основное внимание при выборе стратегии терапии ЧРБ уделяют антиэметическим препаратам, тогда как назначение инфузионной терапии в значительной степени недооценивается.

Результаты последних патофизиологических исследований касательно ЧРБ улучшают осведомленность и надлежащий антенатальный уход беременных с помощью комбинации препаратов, что критически важно для дальнейших усилий в решении этой проблемы и предотвращения полипрагмазии. Именно поэтому *цель нашего аналитического обзора заключается в изучении доступных рандомизированных контролируемых исследований касательно медикаментозной терапии ЧРБ в фокусе адекватной инфузионной поддержки для улучшения качества оказания помощи беременным, их оценивания на основании объективных показателей эффективности, безопасности для женщины и плода и экономических затрат.*

Источники информации: данные об РТ и ЧРБ были получены по кодам 9/10 МКБ.

Поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, Кокрановского центрального реестра контролируемых испытаний, научное цитирование Scopus, Conference Proceedings Index, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluations Database, Cochrane Database of Systematic Reviews i Database of Abstracts of Reviews of Effects и публикаций в профессиональных изданиях Украины проводили с помощью терминов: беременность, тошнота и рвота беременных, чрезмерная рвота беременных, гиперемезис, антиэметическая терапия при беременности, инфузионная терапия и профиль безопасности медикаментов, назначенных при беременности в разных комбинациях. Были просмотрены соответствующие статьи и найдены дополнительные источники в ссылках на эти статьи. Проводили поиск с начала 2013 г. по апрель 2023 г.

Консенсус всех авторов использовался для принятия окончательного решения при выборе рекомендаций. Любой возникающий конфликт решался после обсуждения со всеми авторами.

Выбор противорвотного средства должен быть индивидуальным, исходя из симптомов женщины, предварительной реакции на лечение и потенциальных побочных эффектов: если противорвотное средство неэффективно при максимальной дозе, прекратить употребление, прежде чем начинать лечение альтернативным препаратом; если противорвотное средство частично эффективно, оптимизируйте дозу и сроки и добавьте дополнительные средства только после испытания максимальных доз первого препарата; если нет медикаментозной аллергии, назначать каждый препарат в течение 24 ч, прежде чем перейти к следующей линии терапии [34].

Доказательства, представленные в 35 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с низким риском ошибки, свидетельствовали о том, что витамин В6, антигистаминные препараты, метоклопрамид (для легких симптомов), пиридоксин-доксиламин и ондансетрон (для умеренных симптомов) были связаны с улучшением симптомов РТ по сравнению с плацебо. В одном РКИ (n = 86) сообщалось о значительном улучшении умеренных симптомов после психотерапии (изменение баллов по Родсу (диапазон: от 0 — нет симптомов до 40 — самые тяжелые возможные симптомы) — от 18,76 (среднеквадратическое отклонение (SD) 5,48) до 7,06 (SD 5,79) для вмешательства против от 19,18 (SD 5,63) до 12,81 (SD 6,88) для сравнения; p < 0,001). Для умеренно тяжелых симптомов в одном РКИ (n = 60) допускалось, что комбинация пиридоксин-доксиламин, примененная профилактически, снижала риск рецидива умеренно тяжелых симптомов по сравнению с лечением после появления симптомов (15,4 % против 39,1 %; p < 0,04).

В одном РКИ (n = 83) было обнаружено, что ондансетрон был связан с более низкими показателями тошноты на 4-й день, чем метоклопрамид (средний балл по визуальной аналоговой шкале (VAS) — 4,1 (SD 2,9) для ондансетрона против 5,7 (SD 2,3) для метоклопрамида; p = 0,023, но не эпизоды рвоты — 5,0 (SD 3,1) против 3,3 (SD 3) соответственно; p = 0,013). Хотя разницы в показателях тошноты в течение 14-дневного периода исследования не было, тенденция показателей рвоты была лучше в группе ондансетрона (p = 0,042). В одном РКИ (n = 159) не обнаружено разницы между метоклопрамидом и прометазинном через 24 ч (эпизоды рвоты: 1 (межквартильный размах (IQR) 0–5) для метоклопрамида против 2 (IQR 0–3) для прометазина; p = 0,81, VAS (шкала 0–10) для тошноты: 2 (IQR 1–5) против 2 (IQR 1–4) соответственно, p = 0,99).

В трех РКИ сравнивали кортикостероиды с плацебо, или прометазинном, или метоклопрамидом у женщин с тяжелыми симптомами. Улучшение наблюдалось во всех группах кортикостероидов, но сообщалось лишь о существенной разнице между кортикостероидами и метоклопрамидом (уменьшение рвоты: 40,9 % против 16,5 % на 2-й день; 71,6 % против 51,2 % на 3-й день; 95,8 % против 76,6 % на 7-й день (n = 40); p < 0,001). Для других вмешательств подтверждения были ограничены.

Авторы пришли к выводам, что для легких симптомов тошноты и рвоты при беременности пиридоксин, антигистаминные препараты и метоклопрамид были связаны с большей пользой, чем плацебо. Для умеренных симптомов пиридоксин-доксиламин, прометазин и метоклопрамид были

связаны с большей пользой, чем плацебо. Ондансетрон был связан с облегчением

всевозможных симптомов. Кортикостероиды могут принести пользу в тяжелых случаях. В целом качество доказательств было низким [48].

В другом метаанализе 73 исследования по использованию терапевтических стратегий при РТ и ЧРБ отвечали критериям включения: 33 и 11 РКИ имели низкий и высокий риск смещения соответственно. Наиболее распространенными стратегиями были терапия с применением стероидов по сравнению с обычным лечением и витамин В6 по сравнению с плацебо. Существуют доказательства, что антигистаминные препараты, метоклопрамид (легкое течение) и витамин В6 (легкое или тяжелое течение) лучше, чем плацебо.

Diclectin (Duchesnay Inc.): доксиламина сукцинат (10 мг) плюс пиридоксина гидрохлорид (10 мг), таблетки с замедленным высвобождением, более эффективны, чем плацебо, а ондансетрон эффективнее в уменьшении тошноты, чем пиридоксин плюс доксиламин. Diclectin до появления симптомов РТ у женщин с высоким риском развития ЧРБ снижает риск умеренного/тяжелого РТ по сравнению с его употреблением после появления симптомов.

Прометазин так же эффективен, а ондансетрон более эффективен, чем метоклопрамид, при ЧРБ. Назначение инфузионной терапии помогает устранить обезвоживание и облегчить симптомы. Раствор декстрозы может быть более эффективен для уменьшения тошноты, чем обычный физраствор. Трансдермальные клонидиновые пластыри могут быть эффективными при тяжелой ЧРБ. Энтеральное зондовое питание является эффективным, но экстремальным методом лечения очень тяжелых симптомов. Амбулаторное лечение умеренных/тяжелых симптомов возможно, приемлемо и столь же эффективно, как и стационарное лечение. Для всех остальных вмешательств и сравнений доказательства неясны.

Экономический анализ был ограничен отсутствием данных об эффективности, но сравнение стоимости разных методов лечения подчеркивает последствия разных вариантов. Таким образом, существуют доказательства облегчения симптомов при использовании определенных методов лечения, но данные не коррелируют с тяжестью заболевания. Необходимы методологически обоснованные и более масштабные испытания основных методов лечения [7, 53].

Согласно рекомендациям многих национальных клинических руководств и протоколов [8, 34, 43, 50, 59], в зависимости от тяжести РТ обычно сначала начинают с использования перорального пути введения лекарства, однако в случае ЧРБ — путем внутривенного или подкожного введения препаратов (табл. 1).

Для некоторых препаратов, например ондансетрона, доступны пероральные формы, но они не всасываются сублингвально, их нужно проглатывать, как таблетки или сироп. Амбулаторное непрерывное применение подкожных противорвотных средств было описано в ряде observational исследований [39].

Подкожное введение ондансетрона более эффективно, чем подкожное введение метоклопрамида, хотя оба препарата значительно снижают риск повторной госпитализации. Однако почти половина женщин все еще нуждалась в внутривенной гидратации в течение периода лечения, и пациентки оставались на терапии в среднем 22,3 ± 2,2 суток [39].

Антиэметики, которые могут быть использованы парентерально [39]

Препарат	Доза	Примечание
Метоклопрамид	10 мг внутривенно (от 0,5 мг/кг до максимум 30 мг/сут), или 1,2–1,8 мг/ч внутривенно путем инфузии, или подкожно 20–40 мг/сут	Медленно внутривенно в течение 2–20 мин. Седация
Циклизин	50 мг медленно внутривенно	Сильная седация
Дроперидол	0,5–1 мг/ч (25 мг/сут)	Седация
Прометазин	25 мг внутримышечно или внутривенно (100 мг/сут)	Седация
Прохлорперазин	От 5 до 10 мг внутривенно	Седация
Ондансетрон	4–16 мг внутривенно Подкожная инфузия (насос) 16–28 мг/сут	Избегайте у женщин с удлинением интервала QT
Метилпреднизолон	16 мг в течение 48–72 ч	
Гидрокортизон	100 мг/сут внутривенно	

Сегодня подкожные микроинфузионные насосы этих противорвотных средств не являются экономически эффективными по сравнению с обычными альтернативами лечения, включая периодическую госпитализацию [58].

По мнению Американского колледжа акушерства и гинекологии (ACOG) касательно тошноты и рвоты при беременности (2018), фармакологическая терапия первой линии должна включать комбинацию витамина В6 (пиридоксин) и доксиламина. ACOG одобряет три режима дозирования: пиридоксин от 10 до 25 мг перорально с доксиламином 12,5 мг три или четыре раза в сутки, 10 мг пиридоксина и 10 мг доксиламина до 4 раз в сутки или 20 мг пиридоксина и 20 мг доксиламина до 2 раз в сутки [8].

Препараты второго ряда включают антигистаминные средства и антагонисты дофамина, такие как дименгидринат 25–50 мг каждые 4–6 ч перорально, дифенгидрамин 25–50 мг каждые 4–6 ч перорально, прохлорперазин 25 мг каждые 12 ч ректально или прометазин 12,525 мг каждые 4–6 ч перорально или ректально.

Если у пациентки продолжают фиксировать значительные проявления симптомов без признаков обезвоживания, можно назначить метоклопрамид или ондансетрон перорально. При дегидратации дополнительно к внутривенному введению метоклопрамида, ондансетрона или прометазина следует применять внутривенное введение инфузионных растворов.

Регидратация вместе с восстановлением электролитного состава очень важна в лечении ЧРБ. Подходящими растворами являются физраствор или раствор Гартмана. При необходимости можно добавлять хлорид калия. Электролиты следует добавлять также при необходимости. При тяжелых рефрактерных случаях ЧРБ отдается предпочтение внутривенному или внутримышечному введению 25–50 мг хлорпромазина или 16 мг метилпреднизолона каждые 8 ч перорально или внутривенно [48].

Перспективные направления, которые в скором времени планируется оценить: проверка эффекта ондансетрона и мизатропина при лечении ЧРБ: двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование (продолжаются испытания до 2023 г.); жевательная резинка, содержащая витамин С, для лечения РТ: рандомизированное контролируемое исследование [36].

Соответствовали критериям включения 25 исследований (2052 женщины) по лечению беременных с РТ или ЧРБ (2018). Не отмечалось достоверных различий между

назначением иглоукалывания и метоклопрамида относительно уменьшения/прекращения тошноты или рвоты (относительный риск (ОР) 1,40, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,79–2,49 и ОР 1,51, 95 % ДИ: 0,92–2,48 соответственно). Амбулаторная помощь под руководством акушерки была связана с: меньшей продолжительностью часов госпитализации, чем обычно (средняя разница (MD) — 33,20, 95 % ДИ: от –46,91 до –19,49), решением о прерывании беременности, выкидышем, низкой массой тела для гестационного возраста по сравнению с обычным уходом.

Женщины, принимавшие витамин В6, пребывали в больнице несколько более длительный срок по сравнению с плацебо (MD — 0,80 суток, 95 % ДИ: 0,08–1,52). Было недостаточно доказательств, чтобы продемонстрировать разницу в других результатах, включая среднее количество эпизодов рвоты (MD — 0,50, 95 % ДИ: –0,40–1,40) или побочных эффектов. Сравнение между метоклопрамидом и ондансетроном не выявило четкой разницы в тяжести тошноты или рвоты (MD — 1,70, 95 % ДИ: –0,15–3,55 и MD — 0,10, 95 % ДИ: 1,63–1,43; одно исследование, 83 женщины соответственно). Тем не менее больше женщин, принимавших метоклопрамид, жаловались на сонливость и сухость во рту (ОР 2,40, 95 % ДИ: 1,23–4,69 и ОР 2,38, 95 % ДИ: 1,10–5,11 соответственно).

Не было четких различий между группами по другим побочным эффектам. В одном исследовании с участием 146 участниц, в котором сравнивали метоклопрамид с прометазинном, больше женщин, употреблявших прометазин, сообщили о сонливости, головокружении и дистонии (ОР 0,70, 95 % ДИ: 0,56–0,87; ОР 0,48, 95 % ДИ 0,34–0,69 и ОР 0,31, 95 % ДИ: 0,11–0,90 соответственно).

Не было четких различий между группами по другим важным результатам, включая качество жизни и другие побочные эффекты. В одном исследовании с участием 30 женщин у получавших ондансетрон не было разницы в продолжительности госпитализации по сравнению с теми, кто получал прометазин (MD 0,00, 95 % ДИ –1,39–1,39), хотя наблюдалось усиление седации от прометазина (ОР 0,06, 95 % ДИ: 0,00–0,94).

Что касается кортикостероидов, то в исследовании с участием 110 женщин не было разницы в количестве суток госпитализации по сравнению с плацебо (MD — 0,30, 95 % ДИ: 0,70–0,10), но наблюдалось снижение частоты повторных госпитализаций (ОР 0,69, 95 % ДИ: 0,50–0,94; 4 исследования, 269 женщин).

Для гидрокортизона по сравнению с метоклопрамидом не было доступных данных о первичных результатах и не было разницы в частоте повторной госпитализации (ОР 0,08, 95 % ДИ: 0,00–1,28; одно исследование, 40 женщин). В исследовании с участием 80 женщин по сравнению с прометазином у получавших преднизолон тошнота усиливалась через 48 ч (ОР 2,00, 95 % ДИ: 1,08–3,72), но не через 17 суток (ОР 0,81, 95 % ДИ: 0,58–1,15). Не было четкой разницы в количестве эпизодов рвоты или субъективного облегчения тошноты/рвоты. Хотя в представленном РКИ был изучен широкий спектр вмешательств, как фармакологических, так и других, отмечено ограниченное количество плацебо-контролируемых исследований.

При сравнении эффективности широко используемых противорвотных средств (метоклопрамида, ондансетрона и прометазина) результаты этого обзора не подтверждают явное преимущество одного над другим в облегчении симптомов.

Выбирая вмешательство, следует также учитывать другие факторы, такие как профиль побочных эффектов, безопасность лекарств и расходы на здравоохранение [14]. Современные персонализированные стратегии терапии РТ и ЧРБ могут облегчить течение и улучшить последствия беременности и уменьшить количество ненужного лечения благодаря использованию научно обоснованных фармакологических вмешательств, эффективных, безопасных и экономически выгодных [50]. Поэтому ниже мы постараемся подытожить результаты надлежащей фармакологической практики в терапии РТ и ЧРБ.

Ондансетрон является селективным антагонистом рецептора 5-HT₃, который был одобрен для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, хирургическим вмешательством и беременностью [11]. Предыдущие исследования показали, что это самый распространенный противорвотный препарат, используемый для лечения РТ и ЧРБ в США [57]. Метаанализ и обзор ондансетрона относительно риска развития тяжелых врожденных пороков развития не показали повышения частоты ассоциированных основных или отдельных подгрупп пороков развития, особенно для пороков сердца или орофациальных щелей [37].

Клиническое испытание в Западной Австралии (251 беременная) также не выявило никаких неблагоприятных последствий применения ондансетрона при беременности [18]. В то же время редкие побочные эффекты включают удлинение интервала QT и серотониновый синдром (который может включать возбуждение, высокую температуру тела и усиление рефлексов) [51].

Кроме того, S. F. Fejzo и соавторы (2016) сравнили результаты 1841 беременности с ЧРБ после действия ондансетрона и без него и обнаружили, что у женщин, принимавших ондансетрон, значительно реже возникала необходимость прерывания беременности через ЧРБ и ниже была частота спонтанных выкидышей в первые 12 недель гестации. Женщины, принимавшие ондансетрон, чаще сообщали о случаях доношивания беременности до 37 недель [23].

В 2015 г. Z. A. Flake и соавторами было обнаружено, что ондансетрон может снизить тошноту и рвоту у женщин с РТ и ЧРБ путем блокирования дофамина в кишечнике и триггерной зоне хеморецепторов [26]. В другом РКИ, включавшее 36 беременных, установлено, что ондансетрон по эффективности превосходит комбинацию пиридоксина и доксиламина в лечении тошноты и рвоты при

беременности [54]. Также на основании данных исследования M. Kashifard и соавторов, частота РТ была значительно ниже в группе беременных, получавших ондансетрон, чем в группе женщин, получавших метоклопрамид (83 беременные, средний гестационный возраст 8,7 недели) [38]. Кроме того, было продемонстрировано, что ондансетрон обладал выраженным противорвотным и противотошнотным действием при ЧРБ, к тому же отмечено, что он имел меньше побочных эффектов и был дешевле, чем метоклопрамид [6].

О безопасности ондансетрона при беременности сообщалось в датском исследовании у 1970 младенцев, у которых не были выявлены повышенный риск пороков развития плода или неблагоприятные последствия беременности [21]. Исследование также продемонстрировало, что ондансетрон не был связан с повышенным риском серьезных пороков развития по сравнению с обычным лечением, что свидетельствует о его безопасности для беременных [21].

Однако некоторые исследования связывают ондансетрон с определенными врожденными дефектами. У шведской когорты из 1349 беременных выявлен повышенный риск дефектов сердечной перегородки [19], а в когортном исследовании в США также сообщалось о повышенном риске развития холма неба [10].

Недавно обновленный метаанализ 12 сравнительных исследований (2022) продемонстрировал, что влияние ондансетрона в течение I триместра коррелирует с высоким риском дефекта межжелудочковой перегородки (6 исследований, отношение шансов = 1,11) и «волчьей пасти» (5 исследований, отношение шансов = 1,48). Однако не было обнаружено никакой существенной связи между разными пороками сердца и черепно-лицевыми аномалиями [9].

Кроме того, C. R. Dormuth и соавторы (2021) провели большое многоцентровое когортное исследование, включавшее 456 963 беременности, в котором сравнивали разные конечные точки беременности среди женщин, получавших ондансетрон или альтернативные противорвотные средства. Исследование продемонстрировало отсутствие корреляции между употреблением ондансетрона при беременности и увеличением риска развития основных наследственных пороков, гибели плода, мертворождения и спонтанного выкидыша по сравнению с влиянием альтернативных противорвотных средств [20].

Полученные результаты свидетельствовали о том, что ондансетрон в основном безопасен и его применение настоятельно рекомендуется в течение и после I триместра. Риск расщепления неба в результате воздействия ондансетрона остается предметом конфликта в крупных когортных исследованиях [20]. В то же время нельзя не напомнить, что в 2018 г. в США суд признал наличие причинно-следственной связи между применением ондансетрона в I триместре беременности и возникновением врожденных пороков сердца у плода. После этого Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США обязало производителей лекарственных средств, содержащих ондансетрон, внести эти сведения в инструкции по медицинскому применению данных препаратов [8].

Будущие исследования должны сосредоточиться на том, больше ли этот потенциал тератогенного риска, чем риск неблагоприятных результатов, если ЧРБ не лечить.

Пиридоксин, витамин В6, считается эффективным средством для облегчения симптомов тошноты на ранних сроках беременности [64]. Z. A. Flake и соавторы (2015) установили, что пиридоксин с доксиламином или без него может быть эффективным для лечения легкой тошноты, вызванной беременностью [26]. Кроме того, было обнаружено, что комбинация пиридоксина и метоклопрамида лучше любой монотерапии в лечении РТ [16].

Однако другое плацебо-контролируемое исследование с участием 92 женщин показало, что применение перорального пиридоксина вместе с метоклопрамидом во время пребывания в стационаре и в течение 2 недель после выписки из больницы в связи с ЧРБ не снизило частоту рвоты или тошноты [61]. Когортное исследование также продемонстрировало, что метоклопрамид не повышает риск возникновения пороков развития плода [56].

Прометазин является преимущественно антигистаминным препаратом, а также действует как слабый антагонист дофамина. Он эффективен в лечении РТ при беременности, но имеет значительные побочные эффекты для матери, включая дистонию, седативный эффект и снижение порога судорог [15]. Было также установлено, что назначение дроперидола в сочетании с дифенгидрамином уменьшает количество дней в больнице для женщин с ЧРБ; корреляция с нарушениями развития плода не была установлена, хотя была связь с удлинением QT у некоторых беременных [35].

Другое исследование продемонстрировало, что прометазин и метоклопрамид имеют аналогичный терапевтический результат у женщин с ЧРБ, но прометазин имел меньше побочных эффектов [61]. Дименгидринат оказался эффективнее витамина В6 в лечении тошноты и рвоты на ранних сроках беременности на основании данных исследования с участием 140 беременных [13].

Ретроспективный обзор данных наблюдений за 1064 женщинами, которые были госпитализированы в связи с ЧРБ с метаболическими нарушениями в течение 2002–2019 гг., показал, что возросла частота использования меклизина, прохлорперазина и ондансетрона. Это привело к ежегодному увеличению процента женщин, принимавших любое противорвотное средство — на 1,5 % (95 % ДИ: 0,6–2,4) на догоспитальном этапе, на 0,6 % (95 % ДИ: 0,2–1,1) — во время госпитализации и на 2,6 % (95 % ДИ: 1,3–3,8) — при выписке. Всего лишь 50 % женщин получали противорвотные средства на догоспитальном этапе.

После предупреждения Европейского медицинского агентства (ограничение лечения метоклопрамидом до максимум 5 суток) использование метоклопрамида на догоспитальном этапе снизилось на 30 % (95 % ДИ: 25–36), тогда как использование всех противорвотных средств на догоспитальном этапе снизилось на 20 % (95 % ДИ: 5,734). Авторы наблюдали снижение гестационного возраста (–3,8 суток, 95 % ДИ: 0,6–7,1), а также повышение частоты прерывания беременности с абсолютным увеличением на 4,8 % (95 % ДИ: 0,9–8,7) в 2014 году [22].

Во время другого клинического исследования в 2021 г. было обнаружено, что габапентин более эффективен, чем стандартное лечение, для снижения баллов РТ и повышения общей удовлетворенности и восприятия перорального питания у беременных с ЧРБ [30]. Глюкокортикоиды в составе медикаментозного лечения ЧРБ не могут снизить

частоту повторных госпитализаций по сравнению с использованием плацебо [66]. Кроме того, глюкокортикоиды были связаны с повышенным риском развития пороков неба из-за их применения в начале I триместра [17].

Для гидрокортизона по сравнению с метоклопрамидом не было достижено данных по первичным результатам и не было разницы в частоте повторной госпитализации (ОР 0,08, 95 % ДИ: от 0,00 до 1,28; одно исследование, 40 женщин). В исследовании с участием 80 женщин выявлено, что по сравнению с прометазинем у получавших преднизолон усилилась тошнота через 48 ч (ОР 2,00, 95 % ДИ: от 1,08 до 3,72; доказательства низкого качества), но не через 17 суток (ОР 0,81, 95 % ДИ: от 0,58 до 1,15; доказательства очень низкого качества). Не было четкой разницы в количестве эпизодов рвоты или субъективного облегчения тошноты/рвоты [14].

Другие варианты терапии рефрактерных случаев ЧРБ включали трансдермальный клонидин для уменьшения симптомов у женщин, не переносящих пероральное лечение. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием 13 пациенток, применявших клонидин, зафиксировало значительное уменьшение симптомов ЧРБ и уменьшение потребности в парентеральном питании [45]. Исследование с участием 70 пациенток с ЧРБ показало снижение частоты повторных госпитализаций с применением диазепама по сравнению с моноинфузионной терапией [62].

Препараты, используемые для лечения РТ или ЧРБ, в частности ондансетрон, могут обусловить возникновение значительных и симптоматических запоров у беременных. Увеличение в рационе содержания пищевых волокон и жидкости является лучшим лечением запора во время беременности, хотя это может быть сложно для женщин с ограничением питания из-за РТ.

В систематическом обзоре методов лечения запора во время беременности стимулирующие слабительные препараты способствовали значительно большему облегчению запора, но также значительно большему дискомфорту в животе и диарее, тогда как добавление клетчатки повысило частоту стула [60]. Невсасывающиеся смягчители стула, такие как докузат натрия, могут быть эффективным слабительным.

В рефрактерных случаях использование солей магния или лактулозы считается приемлемым для применения во время беременности. Рициновое масло может стимулировать сокращение матки, а чрезмерное употребление минерального масла может препятствовать усвоению жирорастворимых витаминов, поэтому этих средств обычно избегают.

Стимулирующие слабительные средства, такие как сена или бисакодил, эффективны, но связаны с абдоминальным дискомфортом, поэтому их следует применять с осторожностью при беременности, хотя они не повышают частоту врожденных пороков развития [44]. В целом кратковременное применение стимулирующих слабительных средств считается безопасным во время беременности. Могут потребоваться осмотические слабительные средства, такие как лактулоза, сорбит или макрогол, хотя большой объем жидкости, необходимый для употребления внутрь, может плохо переноситься.

Как и в общей врачебной практике, в акушерстве следует избегать длительного применения слабительных средств.

Препараты для лечения ГЭР при беременности [12]

Препарат	Доза	Примечание
Первая линия — антациды		
Антациды, содержащие магний, кальций или алюминий	При необходимости (при легких симптомах)	Отсутствие повышения частоты врожденных пороков развития. Запор или диарея при высоких дозах
Вторая линия — блокаторы H2 гистаминовых рецепторов		
Фамотидин	20 мг 1–2 раза в сутки	Отсутствие повышения частоты врожденных пороков развития
Низатидин	150 мг 1–2 раза в сутки	
Третья линия — ингибиторы протонной помпы		
Омепразол	20 мг 1–2 раза в сутки 40 мг внутривенно 1 раз в сутки	Отсутствие повышения частоты врожденных пороков развития. Хорошо переносится. Переход от внутривенного лечения к пероральному как можно скорее
Лансопризол	30 мг 1–2 раза в сутки	
Рабепразол	20 мг 1–2 раза в сутки	
Эзомепразол	20 мг 1–2 раза в сутки 20 мг внутривенно 1–2 раза в сутки	
Пантопризол	40 мг 1–2 раза в сутки 40 мг внутривенно 1–2 раза в сутки	

Наполнители, содержащие клетчатку, вероятно, безопасные слабительные средства при беременности, поскольку они не усваиваются системно. Этим агентам необходимо несколько дней, чтобы проявить свое действие, поэтому они не подходят для облегчения острых симптомов. Они также противопоказаны при задержке кала. Побочные эффекты, связанные с наполнителями, включают чрезмерное газообразование, судорожную боль и вздутие живота. Также может потребоваться ректальное лечение, включая клизмы с бисакодиллом, фосфатом натрия и цитратом/лаурилсульфоацетатом/сорбитом или глицериновыми суппозиториями [33].

У многих женщин с рвотой во время беременности также наблюдаются симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), и наличие таких симптомов связано с ЧРБ [28]. Лечение ГЭР вместе с противорвотной терапией было связано со снижением показателей PUQE-24 (от $9,6 \pm 3,0$ до $6,5 \pm 2,5$; $p < 0,0001$) и улучшением показателей качества жизни (от $4,0 \pm 2,0$ до $6,8 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) (табл. 2).

Механизм этой ассоциации в первую очередь связан с гастроэзофагеальной моторикой. Нейромышечные аномалии желудка, связанные с симптоматической тошнотой при беременности, включают желудочные дизритмии, как бради-, так и тахи- [44]. При ЧРБ миоэлектрический рисунок желудка является плоским или аритмичным. Механизмы, лежащие в основе этой желудочной аритмии, недостаточно изучены.

Выражалась обеспокоенность повышенным риском детской астмы у потомков женщин, получавших препараты, подавляющие кислотность, однако ни одно из исследований не ушло полной панели известных поражений, поэтому настоящий риск не был определен [43].

Как правило, тяжесть РТ можно оценить с помощью опросника PUQE во время беременности, при этом показатель PUQE ≤ 6 свидетельствует о легкой степени, 7–12 — об умеренной степени и ≥ 13 — о тяжелой степени РТ. Тяжелый (оценка PUQE > 13) или длительный (> 14 дней) умеренный РТ требует оценки общего состояния пациентки, в частности потери массы тела, кетонурии или дегидратации,

то есть появления признаков ЧРБ, поэтому следует рассмотреть необходимость госпитализации. Внутривенное введение жидкости и/или парентеральное питание или кормление через зонд можно использовать в качестве амбулаторного лечения [46].

Назначая инфузионную терапию, врач обязательно должен учитывать осмолярность инфузионных растворов и сравнивать ее с осмолярностью плазмы крови, которая по норме составляет 290 мОсм/л и не меняется при беременности. По осмолярности инфузионные растворы делят на гипоосмолярные (гипотонические), гиперосмолярные и изотонические (изоосмолярные). Для перехода жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло необходимо вводить гиперосмолярные растворы; для обратного движения жидкости, за пределы кровяного русла (в клинической практике бывает значительно реже), следует назначать гипоосмолярные растворы.

Осмолярность некоторых инфузионных лекарственных средств:

1. *Кристаллоиды:*

- натрия хлорид 0,9 % — 308 мОсм/л;
- раствор Рингера — 320 мОсм/л;
- раствор Рингера лактат — 270 мОсм/л;
- глюкоза 4–5 % — 278 мОсм/л;
- глюкоза 10 % — 556 мОсм/л.

2. *Многоатомные спирты:*

- Реосорбилакт — 900 мОсм/л;
- Сорбилакт — 1670 мОсм/л;
- Ксилат — 610 мОсм/л [49].

Пациенткам с ЧРБ и тяжелой дегидратацией или кетонурией обычно рекомендуют внутривенную регидратацию. Быстрая гидратация женщины обычно облегчает многие симптомы ЧРБ. В систематическом обзоре (2016) исследователи обнаружили, что раствор 4–5%-й глюкозы может быть связан с существенным улучшением, чем обычный физраствор, в умеренных и тяжелых случаях ($n = 222$) [48], однако есть риск развития энцефалопатии Вернике.

Инфузионная терапия чрезмерной рвоты беременных

Препарат	Количество/скорость	Примечание
Лактат натрия (раствор Гартмана) [44]	1–2 л/сут. 1 л в течение 2 ч, а затем 1 л в течение 4 ч	Внутривенно может быть использован изотонический раствор для медленной гидратации (в течение 6–8 ч). Рассмотреть добавление 20 ммоль калия хлорида
0,9 % натрия хлорид	1 л жидкости следует вливать в течение 4 ч, затем по 500 мл каждые 4–6 ч	Избегать быстрого введения (может привести к развитию центрального понтоного миелолизиса моста) [43]. При гипокалиемии ($K^+ < 3,5$ ммоль/л) вводят 1000 мл 0,9 % хлорида натрия с 20 ммоль калия в течение 4 ч [31]
Раствор 4 % декстрозы и 0,18 % хлорида натрия или 5 % декстрозы [43]	1 л / 1 л/ч	Рассмотреть как вариант, если невозможно пероральное употребление, в случае голодания или неконтролируемой тошноты и только после коррекции дефицита тиамин и исключения гипонатриемии
Калия хлорид [43]	30–40 ммоль/л Максимальная скорость инфузии — 10 ммоль в течение 1 ч	Применяйте с осторожностью. Наиболее оптимально применение смеси 30 ммоль калия хлорида и 1 л 0,9 % натрия хлорида. Используйте только доступ к большой периферической или центральной вене. Введение раствора калия через мелкие вены вызывает болезненность и раздражение
Магния сульфат [43]	10–20 ммоль/сутки в течение 20–40 мин	Разведите 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. Используйте только доступ к большой периферической или центральной вене
Ксилат [1, 49]	6–8 мл/кг массы тела	Продолжительность терапии 3–5 суток

Введение жидкости корректирует дегидратацию и электролитные нарушения, а также, как было указано, уменьшает рвоту у беременных даже без противорвотных средств [44]. При назначении внутривенной жидкостной терапии следует учитывать степень обезвоживания и любые электролитные нарушения (табл. 3).

Тяжелую гипонатриемию не следует корректировать быстрее, чем 10 ммоль/л за 24 ч, чтобы предотвратить миелолизис центрального моста. Имеющиеся данные не свидетельствуют о преимуществах жидкостей на основе декстрозы по сравнению с физиологическим раствором.

Необходимо быть осторожным, используя любой раствор на основе декстрозы, поскольку существует риск развития энцефалопатии Вернике (офтальмопарез с нистагмом, атаксия и спутанность сознания могут возникнуть у женщин с дефицитом тиамин). Если используются растворы декстрозы, к инфузии обязательно следует добавлять 200–300 мг тиамин [25, 44].

В клиническом руководстве Общества акушеров-гинекологов Шотландии (2020) рекомендован следующий режим инфузионной терапии:

- 1000 мл раствора Гартмана или 0,9 % натрия хлорида в течение 1 ч;
- 500 мл раствора Гартмана или 0,9 % натрия хлорида с 20 ммоль KCl в течение 2 ч;
- 500 мл раствора Гартмана или 0,9 % натрия хлорида с 20 ммоль KCl каждые 4 ч [31, 32].

В Украине для коррекции гиповолемии, дегидратации и дезинтоксикации, а также улучшения гемодинамики и реологических свойств крови при осложнениях беременности чаще всего применяют средства на основе многоатомных спиртов Реосорбилакт и Ксилат.

Реосорбилакт — многокомпонентный гиперосмолярный кристаллоид, состоящий из многоатомного спирта сорбитола и электролитов в концентрации, восстанавливающей электролитный баланс, обеспечивающий выраженный дезинтоксикационный эффект за счет высокого

индекса и способствующий выведению токсинов посредством диуретического действия, улучшающий

микроциркуляцию и используемый для комплексной регидратации. Дозировка Реосорбилакта составляет 7 мл/кг/сут.

Основные терапевтические эффекты Реосорбилакта:

- сорбитол — улучшение капиллярного кровотока, дезинтоксикация, улучшение реологических свойств крови;
- натрия лактат — коррекция метаболического ацидоза, нормализация метаболических процессов в тканях;
- сбалансированный комплекс электролитов — коррекция водно-электролитного состава крови.

Ксилат (ксилитол + натрия ацетат) — многокомпонентный гиперосмолярный раствор, оказывающий антикетогенное, азотсберегающее и липотропное действие. При этом ксилитол, содержащийся в растворе, не влияет на уровень глюкозы крови и не способствует секреции эндогенного инсулина, а ацетат натрия обеспечивает коррекцию ацидоза без резких колебаний pH [49].

С учетом того, что следствием ЧРБ является кетоацидоз с активацией липазы в печени, распадом триглицеридов, образованием избытка ацетилкоэнзима А, который не используется в цикле Кребса полностью и является источником кетоновых тел, существующих в организме человека в трех соединениях — ацетоуксусная, β -оксимасляная кислоты и ацетон, вполне обоснованным считается инфузионное использование многоатомного спирта ксилитола, поскольку образование энергии в клетках, в том числе в печени, происходит без использования инсулина, что чрезвычайно важно [49].

Механизмы действия ксилитола:

- снижает кетогенную интоксикацию и способствует образованию глицерофосфата посредством пентозофосфатного цикла, уменьшая таким образом количество жирных кислот, способных окисляться до ацетилкоэнзима А;
- посредством активации гликолиза усиливает образование пировиноградной кислоты, которая приводит к окислению ацетилкоэнзима А в цикле Кребса;

- ускоряет гликогенообразование в печени, уменьшая мобилизацию жира на периферии (липолиз);
- увеличивает содержание в печени АТФ;
- способствует синтезу эндогенного инсулина, улучшая углеводный обмен;
- значительно снижает концентрацию лактата и скорость глюконеогенеза по сравнению с изокалорийной глюкозой.

Учитывая содержание электролитов и осмолярность Ксилата, вполне возможно его использование для восстановления объема жидкости в сосудистом русле [49].

Согласно результатам проспективного клинического исследования Ким Ен Дин (2012), у беременных, применяющих Ксилат, быстрее ликвидируются проявления дегидратации, значительно улучшается гемодинамический профиль уже через 2 часа после начала инфузионной терапии. При использовании Ксилата у беременных быстрее нормализовались биохимические показатели (нормализация концентрации β -гидроксibuтирата в крови и снижение уровня ацетона в моче, снижение сыровоточного уровня мочевины, креатинина и глюкозы, стабилизация электролитного состава) [1].

При выраженной дегидратации перед использованием гиперосмолярных растворов необходимо провести инфузию простыми кристаллоидами (0,9 % раствор хлорида натрия) для нормализации водного баланса в тканях и снижения тканевой концентрации токсинов. Следующий шаг — необходимо создать условия для перехода растворенных токсинов из тканей к сосудистому руслу. Это реализуется путем использования сбалансированных гиперосмолярных инфузионных растворов с высоким волемическим индексом, например растворов на основе многоатомных спиртов сорбитола и ксилитола [3, 49].

Если противорвотных препаратов и инфузионной терапии недостаточно для уменьшения тошноты и рвоты, кетонурия сохраняется и пациентка не может улучшить потребление пищи, следует рассмотреть дополнительную парентеральную терапию, однако о парентеральном питании при ЧРБ на ранних сроках беременности сообщалось редко. Энтеральное кормление можно осуществлять через еюнальный зонд, установленный с помощью гастроскопии. N. Vaismán и соавторы (2004) обнаружили, что кормление через назоюнальный зонд может влиять на движение пищеварительного тракта, таким образом подавляя рвоту во время беременности. Интенсивность рвоты значительно уменьшилась в течение 48 ч после установки назоюнального зонда, и в среднем через 5 ± 4 суток (диапазон 1–13 дней) она полностью прекратилась. Это демонстрирует, что эндоскопическое кормление через назоюнальный зонд может значительно уменьшить рвоту из-за влияния на движение пищеварительного тракта [63].

В исследовании J. J. Hsu и соавторов (1996) было зафиксировано, что установка зонда Добгофа уменьшила симптомы тошноты и рвоты за 24 ч, а симптомы ЧРБ продолжали нивелироваться при энтеральном питании. Средняя продолжительность госпитализации после начала кормления составляла 4,6 суток, самая долгая — 8 дней [69].

Однако парентеральное питание при ЧРБ на ранних сроках беременности применяют редко, но некоторые исследования установили, что имплантация трубки для эндоскопической ейностомии (PEG-J) беременным также может снизить остаточный объем желудка, снижая таким образом частоту рвоты [27].

R. M. Gulley и соавторы (1993) сообщили, что энтеральное питание через назогастральный зонд малого

диаметра усиливает моторику желудка, уменьшая симптомы ЧРБ. У 30 пациенток с ЧРБ было продемонстрировано, что подобная тактика лучше контролирует тошноту, чем внутривенная терапия и противорвотные препараты [29].

Это лечение имеет потенциальные осложнения, такие как аспирация, инфекция, венозный тромбоз, внутрипеченочный холестаз и жировая инфильтрация плаценты. Чтобы свести к минимуму возможность аспирации, зонд следует разместить за воротами. Несмотря на свою стоимость, этот метод значительно дешевле по сравнению с полным парентеральным питанием. Данный вид кормления наиболее полезен для беременных, у которых тошнота и рвота связаны с употреблением пищи [69].

В 2018 г. открытие первого общегеномного исследования связей РТ и ЧРБ (GWAS) предоставило новую информацию об их этиологии, продемонстрировав, что плацента и ген гормона аппетита GDF15 являются генетическим фактором риска [24]. Поэтому следует сосредоточиться на том, можно ли использовать белки, кодированные GDF15, для диагностики, прогнозирования и лечения РТ и ЧРБ. Препараты, действие которых направлено на ось GDF15-GFRAL, также были разработаны для лечения связанной с раком кахексии, коррелирующей с высоким уровнем GDF15 [42]. Поэтому разработка препаратов, направленных на путь GDF15-GFRAL, если будет доказано, что они безопасны при беременности, может помочь в лечении женщин с РТ, а особенно с ЧРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор противорвотных средств следует рассматривать как ступенчатую терапию, которая должна быть индивидуальной, исходя из симптомов у женщины, предварительного ответа на лечение и возможных побочных эффектов.

Экстренное лечение РТ/ЧРБ должно быть сосредоточено на коррекции дегидратации и/или электролитных нарушений, контроле тошноты и рвоты, чтобы обеспечить оптимальное энтеральное питание.

Женщины, которые обращаются в отделение неотложной помощи, нуждаются в инфузионной терапии с учетом степени тяжести РТ/ЧРБ.

Оптимальным дополнением к общепринятым схемам лечения ЧРБ, особенно рецидивов, является добавление к схеме лечения многоатомного спирта ксилитола. Ксилитол обеспечивает уменьшение кетогенной интоксикации и синтеза кетоновых тел через ускорение окисления ацетил-КоА в цикле Кребса, ускоряет выведение кетоновых тел из организма и корректирует метаболический ацидоз, а сбалансированный состав электролитов восстанавливает их баланс.

Дополнительно назначенная кислотосупрессивная терапия снизит тошноту и рвоту даже при отсутствии типичных симптомов рефлюкса.

Следует избегать как недостаточного использования безопасных методов лечения, так и длительного применения лекарства, которое оказалось неэффективным или повлекло за собой неприемлемые побочные эффекты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы истолковаться как потенциальный конфликт интересов.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович — д. м. н., проф., чл.-корр. НАМН Украины, заведующий отделением внутренней патологии беременных, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail:* vladimirmedved@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4283-1211

Коньков Дмитрий Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1, Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail:* drdiokonkov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Ткаченко Руслан Афанасьевич — д. м. н., проф., кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Национальный университет здравоохранения имени П. Л. Шупика, г. Киев; тел.: (050) 511-14-86. *E-mail:* hexenal63@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2714-8147

Мунтян Ольга Анатольевна — к. м. н., доц., кафедра акушерства и гинекологии № 2, Винницкий национальный медицинский университет им. И. 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.
- Albazez E, Almahmoud L, Al-Rshoud F, Sallam D, Albazez 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, Hernandez-Diaz 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, Kallen 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 A, 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.

28. 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. Gulley RM, Vander Pleog N, Gulley 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*. 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://nhsguidelines.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-hyper-emesis-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/ActivePDSDocuments/GL2022_009.pdf.
35. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the blackbox 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, Moghaddammia 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, Lutomski 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 IJ, 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/ncpg-asthep0442.
57. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-23. doi: 10.1056/NEJ-Moa1211035.
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-guide-lines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
60. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarnhang 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. Nasojejunal 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.