

NAUZEJA, EMÉZA A HYPEREMÉZA V TEHOTENSTVE

Alexandra Krištúfková, Miroslav Borovský

Nauzeja a vracanie zhoršujú kvalitu života u 50-90% tehotných žien. Stav sa po úprave stravovacích návykov do 20. týždňa tehotnosti zväčša upraví. Je veľmi dôležité včas rozpoznať závažnejšie stavy, začať správnu liečbu a predísť tak rozvoju hyperemesis gravidarum a jej možným dlhodobým komplikáciám. Článok sa zaoberá etiológiou, diagnostikou emézy a hyperemézy, diferenciálnou diagnostikou, terapeutickými postupmi, komplikáciami a ich prevenciou. Na záver ponúka odporúčané postupy ambulantnej liečby, ako aj algoritmus liečby pri hospitalizácii pacientky a prevenciu rozvoja komplikácií.

Kľúčové slová: tehotnosť, nauzeja, vracanie, emesis gravidarum, hyperemesis gravidarum

NAUSEA, EMESIS AND HYPEREMESIS IN PREGNANCY

Nausea and vomiting worsen the quality of life by 50-90% of pregnant women. In most of the cases the condition subsides after adjustment of dietary habits till the 20th week of gestation. It is very important to recognize the more serious conditions, to give the adequate treatment and to prevent the development of hyperemesis gravidarum and its complications. This article discusses the etiology, diagnosis of emesis and hyperemesis gravidarum, differential diagnosis, treatment, complications and their prevention. At the end the recommended algorithm for outpatient and inpatient treatment is given.

Key words: pregnancy, nausea, vomiting, emesis gravidarum, hyperemesis gravidarum

Gynekol. prax 2011; 9 (3): 131-137

Úvod

Nauzeja a vracanie v tehotnosti patria medzi pôrodnice syndrómy, ktoré postihujú 50-90% tehotných žien. Ich prejavy varujú od ľahkej rannej nevoľnosti po stavy, keď je ohrozený život tehotnej. Samotná ranná nevoľnosť postihuje len 2% tehotných, avšak 80% tehotných trpí nauzeou a vracaním počas celého dňa⁽¹⁾.

Nauzeja a vracanie, keď nedochádza k zhoršeniu celkového zdravotného stavu tehotnej, sa označujú ako eméza - *emesis gravidarum* (EG). Tehotná je čiastočne schopná prijímať potravu per os, je dostatočne hydratovaná, nezhoršuje sa celkový klinický stav tehotnej a laboratórnych parametrov^(1,2,3).

Hyperemesis gravidarum (HG) - hypereméza je závažná forma, keď tehotná vracia 5- a viackrát za deň, nie je schopná perorálne prijímať jedlo ani tekutiny a dochádza k viac ako 5% poklesu na hmotnosti. Zhoršenie laboratórnych parametrov a celkového stavu tehotnej si vyžaduje adekvátnu

liečbu a v niektorých prípadoch aj hospitalizáciu, vzhľadom na rozvoj možných komplikácií HG a ich dlhotrvajúcich následkov^(1,2,3).

Nauzeou trpí asi 80-85% tehotných, EG asi 50% a 0,5-2% tehotných postihne HG. Nauzeja a vracanie sa najčastejšie začínajú medzi 5.-10. týždňom tehotnosti (t. t.) a u väčšiny tehotných ustúpia do 20. t. t. Asi u 10-20% tehotných pretrváva nauzeja a vracanie počas celého tehotenstva. Približne u 30% tehotných príznaky miznú do 10. t. t., u 30% do 12. t. t. a u 30% do 16. t. t.^(1,4,5,6).

Etiológia

Etiológia EG a HG je stále nejasná. Predpokladá sa multifaktoriálne pôsobenie nielen fyziologických, ale i psychologických príčin^(2,4). Niektoré rizikové faktory EG a HG sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Ludský choriogonadotropný hormón (hCG) sa považuje za jednu z príčin EG a HG. U žien s HG je vyššia

Tabuľka 1. Rizikové faktory emesis gravidarum a HG (spracované podľa 4)

Faktor	Efekt
Etnikum	Častejší výskyt: Aziatky vo VB, Aziatky a Afričanky v USA a pacifických ostrovoch Nového Zélandu
Body mass index (BMI)	Častejšie u tehotných s BMI v medziach normy
Vek	Častejšie u mladších tehotných
Parita	Častejší u nulipár
Pohlavie plodu	Častejšie pri plode ženského pohlavia
Počet plodov	Častejší pri viacplodovej tehotnosti
Eméza, HG v predošlej tehotnosti	15% riziko výskytu v ďalšej tehotnosti
Rodinná anamnéza	Častejší výskyt, ak matka, sestra trpeli HG
Gestačná trofoblastová choroba (GTD)	Častejší výskyt, avšak pri skorom zacytení GTD nemusí byť HG výrazná
Iné metabolické ochorenia	Spojitosť medzi hypertyreoidizmom, psychiatrickými ochoreniami, predchádzajúca molárna tehotnosť, diabetes mellitus, ochorenia gastrointestinálneho traktu, astma
Psychologické faktory	HG častejšie u tehotných v psychickom strese alebo rozkolísaní v tehotnosti (môže byť efekt aj príčina)
Fajčenie	Nižší výskyt HG u tehotných fajčiarok

VB - Veľká Británia, USA - Spojené štáty americké, BMI - body mass index, GTD - gestačná trofoblastová choroba, HG - hyperemesis gravidarum

hladina hCG, čo potvrdzuje aj vyšší výskyt HG pri viacplodových tehotnostiach alebo pri molárnej tehotnosti, kde je hladina hCG vyššia. Táto teória však nevysvetľuje EG a HG pretrvávajúcu počas celej tehotnosti, keď približne po 20. t. t. dochádza k ustáleniu, resp. poklesu hladín hCG⁽⁴⁾. Nález receptorov pre hCG a luteinizačný hormón (hCG/LH receptory) v mozgu (v oblasti hipokampu, hypotalamu a v mozgovom kmeni) môže vysvetľovať nauzeu a vracanie a HG v priebehu normálnej tehotnosti. Tieto receptory odpovedajú na hCG, LH a hyperglykozylovaný hCG, ale nie na voľné β -hCG alebo na voľné fragmenty (*nicked*) hCG⁽⁷⁾.

Zmeny vo funkcii štítnej žľazy (ŠŽ) v tehotnosti majú tiež spojitost s rozvojom HG. β -hCG a tyreotropný hormón (TSH) majú podobnú štruktúru, čo môže viesť k zvýšeniu aktivity ŠŽ. U tehotných s HG boli zistené signifikantne vyššie hladiny T4 a vyššie TSH ako u asymptomatických tehotných⁽⁴⁾. Goodwin et al. 1992 porovnávali priebeh HG u tehotných s biochemicky zisteným hypertyroidizmom a u eutyroidných tehotných s HG. Priebeh HG bol závažnejší (iónový rozvrat, zvýšenie pečenných testov) u tehotných s hypertyroidizmom⁽⁸⁾. Hladina T4 a TSH koreluje s priebehom HG a hladinou elektrolytov. U klinicky eutyroidných tehotných s laboratórne zvýšeným T4 a zníženým TSH môže ísť o tranzientnú gestačnú tyreotoxikózu, ktorá si nevyžaduje liečbu a spontánne ustupuje v polovici druhého trimestra, avšak je nutné odlišiť ju od Gravesovej choroby⁽⁴⁾.

U žien s HG oproti tehotným bez HG bol zistený vyšší výskyt infekcie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)⁽⁴⁾. Goldberg et al. 2007 zistili, že hustota kolonizácie *H. pylori* koreluje so závažnosťou symptómov HG⁽⁹⁾. Predpokladá sa však, že infekcia *H. pylori* je skôr dôsledok HG, pretože úporným vracaním dochádza k poškodeniu žalúdočnej sliznice a jej väčšej náchylnosti na kolonizáciu *H. pylori*. Niektoré štúdie opisujú vymiznutie symptómov HG po liečbe *H. pylori*⁽¹⁰⁾.

Predpokladá sa, že jednou z možných príčin je aj zvýšená sekrécia žalúdočných štiav v tehotnosti, čo spôsobuje

distenziu hornej časti tráviaceho traktu a následne vracanie. Estrogén, progesterón, hormóny nadobličky a hypofýzy tiež môžu aktivovať HG⁽⁴⁾. U tehotných s HG sa zistili zvýšené, ako aj znížené hladiny progesterónu. Niektoré štúdie opisujú určitú spojitost medzi HG a hladinou progesterónu, avšak podávanie progesterónu v liečbe HG nezlepšilo jej prejavy. Nauzea sa môže vyskytovať pri liečbe estrogénom, preto sa predpokladá aj spojitost medzi ním a HG, čo však nebolo jednoznačne dokázané. Zaujímavosťou je, že HG sa viac vyskytuje u tehotných so ženským plodom, čo znamená vyššiu koncentráciu estrogénu in utero. Tehotné s HG sú pravdepodobne senzitívnejšie na estrogén ako asymptomatické tehotné^(1,2).

Vyššie riziko rekurencie EG a HG je u žien, ktoré v predchádzajúcom tehotenstve trpeli EG alebo HG. Riziko v nasledujúcej tehotnosti je 10,9%, ak zmenili partnera, a 16,0%, ak majú rovnakého partnera⁽¹¹⁾. Vyšší výskyt EG a HG u dcér a sestier žien, ktoré v tehotnosti trpeli EG a HG, poukazuje na určitý genetický podklad EG a HG^(12,13).

Diagnostika

Hlavnými prejavmi EG a HG sú nauzea, vracanie viackrát za deň, dehydratácia, nemožnosť perorálneho príjmu jedla a tekutín, úbytok na hmotnosti, ketonúria, ketonémia, metabolická ketoacidóza, prítomná môže byť aj horúčka alebo hepatálne príznaky, ako napríklad žltáčka. K zriedkavým symptómom patrí aj ospalosť, somnolencia, intelektuálna spomalenosť až delírium^(1,3). Na kvantifikáciu vracania bol vytvorený skórovací systém: *Pregnancy Unique Quantification of Emesis Score* (PUQE). Dotazník je vo dvoch modifikáciách - posudzuje posledných 12 hodín alebo celý I. trimester (**tabuľka 2**). Skórovací systém dotazníka ukázal dobrú koreláciu s klinickými výsledkami, ako je počet hospitalizácií, a subjektívnym údajom ženy o zlepšení stavu po liečbe⁽¹⁴⁾. V anamnéze je dôležité vylúčiť iné možné príčiny vracania, ako sú infekcie gastrointestinálneho traktu, močového systému, pankreatitída, cholecystitída, hepatitída, *acute fatty liver* a ďalšie (**tabuľka 3**). Trvanie

Tabuľka 2. Skórovací systém pre HG (PUQE)^(spracované podľa 14,25)

1. Počas posledných 12 hodín ste pociťovali nauzeu/žalúdočný diskomfort ...				
Vôbec (1)	≤1 hod. (2)	2-3 hod. (3)	4-6 hod. (4)	>6 hod. (5)
2. Koľkokrát ste vracali za posledných 12 hodín?				
≥7 x (5)	5-6 x (4)	3-4 x (3)	1-2 x (2)	Vôbec (1)
3. Koľkokrát vás naplo/ste „vracali“ bez vyvrátenia žalúdočného obsahu za posledných 12 hodín?				
Vôbec (1)	1-2 x (2)	3-4 x (3)	5-6 x (4)	≥7 x (5)
Modifikovaný PUQE pre I. trimester:				
1. Priemerne koľko hodín počas dňa pociťujete nauzeu, gastrointestinálny diskomfort?				
Vôbec (1)	≤1 hod. (2)	2-3 hod. (3)	4-6 hod. (4)	>6 hod. (5)
2. Priemerne koľkokrát za deň vraciate?				
≥7 x (5)	5-6 x (4)	3-4 x (3)	1-2 x (2)	Vôbec (1)
3. Priemerne koľkokrát za deň „vraciate“ bez vyvrátenia žalúdočného obsahu?				
Vôbec (1)	1-2 x (2)	3-4 x (3)	5-6 x (4)	≥7 x (5)
Hodnotenie:				
≤6 bodov	Lahká hypereméza			
7-12 bodov	Stredne ťažká hypereméza			
≥13 bodov	Závažná hypereméza			

EG a HG je dôležitým údajom na posúdenie hospitalizácie tehotnej, rozvoja možných komplikácií (napr. Wernickeho encefalopatia) a ich dlhotrvajúcich následkov⁽⁴⁾. Algoritmus vyšetrení pri diagnostike a posudzovaní závažnosti EG a HG je znázornený na **obrázku 1**. Podľa klinického a laboratórneho nálezu možno deliť EG a HG na dva stupne: *I. stupeň* - tehotná sa cíti zle, ale laboratórny nález vnútorného prostredia nie je zmenený, a *II. stupeň* - celkový stav tehotnej sa zhoršuje a nastáva rozvrat vnútorného prostredia. Pri I. stupni je po adekvátnom poučení tehotnej o stravovacích návykoch a predpísaní antiemetik možné ambulantné sledovanie, avšak pri II. stupni by mala byť tehotná hospitalizovaná^(1,2). Ultrazvukovým vyšetrením (USG) treba potvrdiť vitalitu plodu a diagnostikovať odchýlky ako viacplodovú alebo molárnu tehotnosť. Tie však bývajú diagnostikované už skôr, ako vzniká EG alebo HG. Pri výrazne elevovaných hepatálnych parametroch, keď ani pri liečbe nenastáva ich pokles, je indikované USG pečene^(1,4). Vyšetrenie a podanie štandardnej liečby H. pylori je diskutabilné, avšak ak nedochádza k zlepšeniu po adekvátnej antiemetickej liečbe, predstavuje jednu z posledných možností^(4,9,10).

Terapia

Liečba EG a HG je symptomatická - jej cieľom je potlačenie nauzey a vracania, úprava dehydratácie a rozvráteného vnútorného prostredia. Využíva sa nefarmakologická

i farmakologická liečba. Pri ľahších stupňoch, keď nedochádza k zmene vnútorného prostredia, zväčša stačí zmena stravovacích návykov, častejší príjem menších porcií jedla, vyhýbať sa dráždivým a mastným jedlám, kyslému ovociu, ovocným džúsom, preferovať ľahko stráviteľné jedlá (najmä na báze uhľohydrátov, bielkovín) a dostatočný príjem tekutín^(1,2,4). V súčasnosti sa v prvej línii EG a HG, ale i ako adjuvantná liečba s inými preparátmi odporúča zázvor. Podávanie extraktu zo zázvoru - 250 až 1 000 mg/den - znižuje počet epizód i závažnosť vracania u tehotnej, bez vplyvu na plod. Dávka do 1 000 mg/deň je efektívna a môže byť užívaná bez obáv. Z vedľajších účinkov sa môžu vyskytnúť mierne gastrointestinálne ťažkosti (pyróza, hnačka, podráždenie ústnej dutiny), avšak ich výskyt je zriedkavý^(15,16,17).

Z alternatívnych spôsobov liečby EG sa využíva akupunktúra a častejšie akupresúra. Pericardium (P6) alebo tzv. bod Neiguan, ktorý sa nachádza na vnútornej strane predlaktia približne 4,5 cm od zápästia, je v čínskej medicíne opisovaný ako kľúčový na úľavu od nauzey a vracania. Aplikácia tlaku alebo nosenie pásov na tomto mieste môže zmierniť príznaky EG⁽¹⁵⁾.

Pri závažnejších stavoch alebo keď napriek adekvátnej ambulantnej liečbe pretrvávajú nauzea a vracanie, respektíve sa zhoršuje stav tehotnej, je potrebná hospitalizácia. Nutné je sledovanie klinického stavu, laboratórnych parametrov, adekvátna hydratácia a liečba tehotnej. Pred poda-

Tabuľka 3. Diferenciálna diagnostika emézy a HG^(spracované podľa 1,2)

Príčina	Diferenciálna diagnostika	Diagnostika
Súvisiace s tehotenstvom	<ul style="list-style-type: none"> • Emesis gravidarum (<5 x/d) • HG (>5 x/d) • Preeklampsia • Acute fatty liver of pregnancy 	<ul style="list-style-type: none"> • najmä ráno • ketonúria, ketonémia • II. - III. trimester • klinický a laboratórny nález, sérológia, USG
Gastrointestinálne	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroenteritída • Hepatitída • Apendicitída • Pankreatitída • Ileus, subileus • Hepatálne/žlčkové problémy • Žalúdočný, duodenálny vred • Rakovina žalúdka • Diafragmatická hernia 	<ul style="list-style-type: none"> • klinický nález, epidemiologická anamnéza, kultivácia z rekta • zvýšenie hepatálnych parametrov (AST, ALT, GMT) • včasná tehotnosť - typický palpačný nález • neskoršie - bez typického nálezu, observácia • klinický nález, sérológia, amyláza, lipáza • klinický nález, natív brucha (aj napriek tehotnosti!!!) • laboratórny nález, sérológia, USG • klinický nález, anamnéza, gastroškopia • klinický nález, anamnéza, gastroškopia • klinický nález, anamnéza, gastroškopia
Urogenitálne	<ul style="list-style-type: none"> • pyelonefritída • nefrolitiáza • degeneratívne zmeny v myóchoch • urémia 	<ul style="list-style-type: none"> • klinický a laboratórny nález (obličkové parametre), močový nález • anamnéza, USG • anamnéza, USG • Močový nález, laboratórny nález (kreatinín)
Metabolické	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetická ketoacidóza • Porfýria • Addisonova choroba • Hypertyroidizmus • Tyreotoxikóza 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnéza, klinický nález, močový nález • Laboratórny nález, sérológia • klinický nález, sérológia • klinický nález, fT3, fT4, TSH • klinický nález, sérológia
Neurologické	<ul style="list-style-type: none"> • Wernickeho encefalopatia • Ochorenie vestibulárneho aparátu • Korsakovova psychóza • Migréna 	<ul style="list-style-type: none"> • anamnéza, klinický nález, MR • nystagmus, porucha sluchu • anamnéza, klinický nález • anamnéza
Iné príčiny	<ul style="list-style-type: none"> • Otrava jedlom • Feroterapia • Otrava liekmi, drogami 	<ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • anamnéza • anamnéza

AST - aspartátamíntransferáza, ALT - alanínaminotransferáza, GMT - γ -glutamyltransferáza, fT3 - voľný trijódtyronín, fT4 - voľný tyroxín, TSH - tyreotropný hormón

ním antiemetik je dôležité zvážiť riziká a výhody použitia daného antiemetika. Z *antiemetik* možno použiť: fenotiazíny, antihistaminiká, metoklopramid, setróny, domperidon, cisaprid (prehľadný rozpis a dávkovanie je uvedené v **tabuľke 4**).

Fenotiazíny (chlórpromazín, perfenazín, prochlórperazín) sú antagonisty dopamínu, zvyčajne sa používajú ako antipsychotiká. Blokujú centrálnu dopaminergné (D2) receptory a tiež priamo pôsobia na D2 receptory v gastrointestinálnom trakte. Sú bezpečné a efektívne pri závažnejších prípadoch EG a HG. Len ojedinele sa vyskytli prípady vrodených vývojových chýb (rázštep podnebia, kostné, končatinové alebo srdcové abnormality). Vyššie dávky fenotiazínov používané ako antipsychotiká v tehotnosti môžu spôsobiť abstinenčné príznaky a extrapyramidálne prejavy u novorodenca. Dávky podávané pri HG sú omnoho nižšie, preto sa užívanie fenotiazínov v I. trimestri považuje za bezpečné. U niektorých žien sa aj pri týchto nízkych dávkach môžu vyskytnúť extrapyramidálne prejavy, chorea minor, poruchy videnia alebo kolapsové stavy^(1,3,4,15).

Antihistaminiká (najmä 1. generácie) pôsobia priamo inhibíciu histamínu na histamín 1 (H1) receptoroch a nepriamo cez vestibulárny systém majú kombinovaný utlmujúci efekt na centrum vracania v mozgu. Podávanie antihistaminík v tehotnosti je bezpečné, od začatia ich užívania (v roku 1964) sa nepotvrdila ich teratogenicita. Majú však anticholinergný účinok, čo môže spôsobovať nežiaduce účinky, ako suchosť v ústach, obštipáciu, poruchy videnia, problémy s mikciou. Okrem týchto vedľajších účin-

kov môžu spôsobovať aj extrapyramidálne prejavy - akútnu dystonickú reakciu zahŕňajúcu spazmy tvárových alebo kostrových svalov. Antihistaminiká sa preferujú najmä na začiatku vážnejšej EG a HG alebo pri náhlom zhoršení EG a HG^(3,4,15,18).

Metoklopramid je podobný fenotiazinom, blokuje centrálnu D2 receptory a pôsobí aj priamo v gastrointestinálnom trakte - urýchľuje a prehĺbuje motilitu hornej časti gastrointestinálneho traktu. Používa sa najmä pri poruchách motility gastrointestinálneho traktu pri EG a HG. V limitovaných štúdiách sa nepotvrdila spojitosť metoklopramidu so vznikom vrodených vývojových chýb. Observačné štúdie dokázali efektívnosť, bezpečnosť a ekonomickosť užívania metoklopramidu pri EG a HG^(1,3,4,15,17).

Setróny (ondasetrón, granisetrón, tropisetrón, palonsetrón, dolasetrón) sú blokátory sérotonínových 5-HT₃ receptorov. Využívajú sa najmä v onkológii, kde efektívne pôsobia na nauzeu a vracanie v dôsledku chemoterapie. V porovnaní s prometazínom sa ondasetrón neukázal ako efektívnejší v liečbe EG a HG, pričom jeho cena je vyššia ako ostatných antiemetik. Setróny nie sú zaradené medzi prvolíniovú liečbu EG a HG. Využívajú sa v prípadoch zlyhania iných preparátov^(3,4,15,19).

Domperidon je benzimidazolový derivát, ktorý pôsobí cez chemoreceptory v predĺženej mieche. Chýbajú dostatočné údaje o jeho efektívnosti. Na zvieracích modeloch boli pozorované vývojové chyby plodov, preto sa neodporúča pri EG a HG⁽⁴⁾.

Tabuľka 4. Prehľad antiemetik a ich dávkovanie^(spracované podľa 1,2,3,18)

Skupina	Like	Forma podania	Odporúčaná dávka
Vitámín B6	• Pyridoxín	p. o.	10-25 mg 3 x/deň (max. do 500 mg/deň)
Fenotiazíny	• Tietylperazín (Torecan)	p. o./i. v./rect.	6,5 mg á 8-24 hod.
	• Perfenazín (Perfenazín*)	p. o.	–
	• Prochlórperazín (Prochlorperazín*)	p. o./i. m. i. v.	5-10 mg á 6-8 hod. 5-10 mg á 6-8 hod.
	• Chlórpromazín (Plegomazín)	p. o./i. m. rect. i. v.	10-25 mg á 4-6 hod. 50-100 mg á 6-8 hod. 25-50 mg á 4-6 hod.
	• Prometazín (Promethazín, Prothazín)	p. o./i. m. i. v.	12,5-25 mg á 4-6 hod. 12,5-25 mg á 4-6 hod.
Antihistaminiká	• Doxylamin*	p. o.	12,5 mg ráno/25 mg večer (s 10 mg pyridoxínu)
	• Dimenhydrinát (Travel-gum, Arlevert s cinarizínom-kinetózy)	p. o./i. v./rect.	50 mg á 6-8 hod./62 mg á 12/á 8-24 hod.
	• Difenhydramín (Calmaben-hypnotikum)	p. o./i. v.	25-50 mg á 6-8 hod.
	• Meclizine*	p. o. rect.	25-100 mg á 6-12 hod. 25-100 mg á 24 hod.
	• Metoklopramid (Degan, Cerucal)	p. o./i. m. i. v.	5-10 mg á 6-8 hod. 5-10 mg á 8 hod.
Prokinetikum			
Setróny	• Ondasetrón	p. o. i. v.	8 mg á 12 hod. 8 mg á 12 hod./1 mg/hod. kontinuálne do 24 hod.
Kortikoidy	• Metylprednizolón	p. o. i. v.	40-60 mg/deň, redukcia na polovicu á 3 dni 15-20 mg á 8 hod.
Ďumbier (zázvor)	• Extrakt	p. o.	do 1 g/deň

Poznámka: perorálne, intramuskulárne a rektálne podanie preferované pri miernejších formách, intravenózna aplikácia je určená pre závažné stavy s dehydratáciou pacientky. *Neregistrované v SR

Kortikoidy sa využívajú na liečbu nauzey a vracania po operáciách a u onkologických pacientov, avšak ich použitie (najmä metylprednizolón) pri EG a HG v randomizovaných kontrolných štúdiách malo kontroverzné účinky. Bezpečnosť užívania kortikosteroidov v I. trimestri tehotnosti je tiež otázna - niektoré štúdie poukazujú na vyšší výskyt malformácií plodu, najmä rázštetu podnebia. Kortikoidy zostávajú v poslednej línii terapie HG po 10. t. t., ak iné preparáty neúčinkujú a benefity prevažujú nad rizikami pre plod^(3,4,17,20).

Pyridoxín (vitamín B₆) je efektívny pri ľahkej a stredne ťažkej EG^(1,15,21). Pri HG sa opisuje jeho nižšia účinnosť. Pyridoxín je vo vode rozpustný vitamín, je esenciálnym koenzýmom pri metabolizme aminokyselín, lipidov a uhľohydrátov. Využíva sa najmä pri ambulantnej liečbe EG v dávke 10-25 mg 3x denne. Dávkovanie by malo byť optimalizované podľa hmotnosti tehotnej a závažnosti EG. Dávka do 500 mg/deň môže byť bezpečne použitá^(1,2,3,4,15).

V podpornej liečbe pri EG a HG je dôležitá aj suplementácia niektorých vitamínov, z ich deficitu môžu vzniknúť niektoré z komplikácií tohto stavu. Deficit vitamínu B₁ (tiamínu) môže viesť ku komplikácii ohrozujúcej život - Wernickeho encefalopatii. V prípade dlhšieho trvania HG je indikované perorálne alebo intravenózne podanie tiamí-

nu v dávke 50 mg/deň perorálne alebo 100 mg/deň intravenózne, ak tehotná neprijíma per os. Užívanie kyseliny listovej (vitamín B₁₀) je odporúčané v každej tehotnosti, denná dávka by mala byť 5 mg/deň⁽⁴⁾. Prehľad liečby, ako aj hydratacia hospitalizovanej tehotnej sú uvedené na obrázku 2.

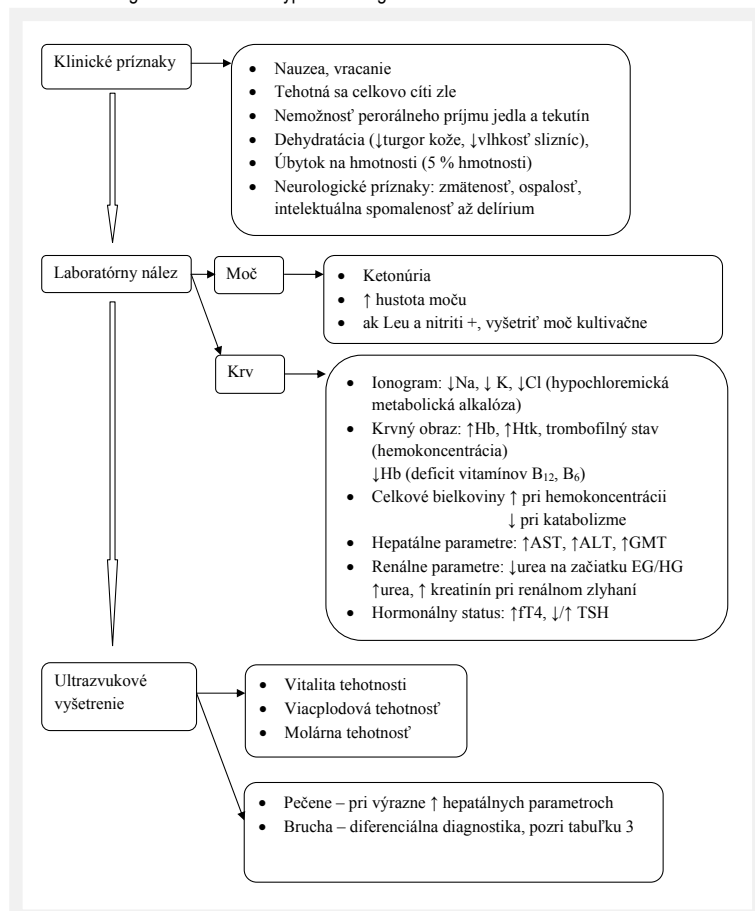
Komplikácie

Správnou liečbou EG a HG sa predchádza potenciálnym komplikáciám, ktoré môžu mať aj dlhodobé následky. Najzávažnejšou komplikáciou HG je Wernickeho encefalopatia, Malloryho-Weissovo syndróm, akútne renálne zlyhanie, trombembólia, následné komplikácie vzniknuté v dôsledku deficitu vitamínov, poruchy vnútorného prostredia (hyponatrémia, hypokalémia) alebo vznik depresii^(1,4).

Wernickeho encefalopatia vzniká v dôsledku deficitu vitamínu B₁. V súbore 49 tehotných s HG a rozvojom Wernickeho encefalopatie bol priemerný vek tehotných 26,7 ± 4,9 roka a priemerný gestačný vek pri vzniku príznakov 14,3 ± 3,4 t. t. Encefalopatia sa rozvinula 7,7 ± 2,8 týždňa od začiatku nauzey a vracania, najkratší čas bol 3 týždne^(4,22). Klinicky sa prejavuje typickou triádou: ataxia, nystagmus, demencia. Môže mať aj miernejšie prejavy - apatia, zmätenosť, strata pamäti, rozmazané videnie. Vo väčšine prípadov je poškodenie pri správnej terapii reverzibilné, i keď v 60% pretrvávajú malé reziduálne poškodenia. V diagnostike sa využíva najmä magnetická rezonancia. Sérová hladina tiamínu je príliš nízka, preto jej stanovenie nemá v diagnostike význam. Ak má tehotná s HG neurologické problémy, nie je opodstatnené odkladať liečbu, kým sa neurobia všetky vyšetrenia. Je indikované podanie tiamínu 100 mg/deň intravenózne. Rápidne zlepšenie neurologických príznakov po podaní tiamínu potvrdzuje diagnózu Wernickeho encefalopatie. Wernickeho encefalopatiu môže vyvolať podanie infúzie dextrózy/glukózy (vyššia potreba tiamínu v mozgu po jej podaní) u tehotnej najmä s anamnézou EG a HG trvajúcou 3 a viac týždňov. Predpokladá sa vyčerpanie zásob tiamínu v organizme. V takýchto prípadoch je nutné podať 100 mg tiamínu intravenózne a potom možno podať roztoky dextrózy/glukózy^(4,6).

V dôsledku úporného, prolongovaného vracania môže dôjsť k poškodeniu sliznice pažeráka (Malloryho-Weissovoho syndrómu) a hemateméze. Dôležité je odlišiť iné príčiny hematemézy, ako sú žalúdočné vredy. Preventívne sa odporúča venózne podanie ranitidínu alebo omeprazolu tehotným s bolesťou v epigastriu pri suspícii na Malloryho-Weissovo syndróm. Ak však hemateméza nie je po prolongovanom vracaní, je indikované endoskopické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu^(1,4).

Obrázok 1. Diagnostika emesis a hyperemesis gravidarum (spracované podľa 1-4,14,15)



AST - aspartátamíntransferáza, ALT - alanínaminotransferáza, Cl - chloridy, EG - emesis gravidarum, fT4 - voľný tyroxín, GMT - γ -glutamyltransferáza, Hb - hemoglobín, HG - hyperemesis gravidarum, Htk - hematokrit, K - kálium, Leu - leukocyty, Na - natrium, TSH - tyreotropný hormón

Akútne renálne zlyhanie je výsledkom dehydratácie a vyžaduje hemodialýzu, avšak vyskytuje sa len veľmi zriedkavo⁽⁴⁾.

Kombinácia tehotnosť, imobilizácia a dehydratácia zvyšuje riziko vzniku *trombózy*, a preto profylaxia vo forme adekvátnej hydratácie, mobilizácie, kompresívnych pančúch a podávania nízkomolekulárnych heparinov (LMWH) je pri HG opodstatnená. Podľa odporúčaní The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) je tromboprolaxia LMWH indikovaná pri výskyte 3 rizikových faktorov, preto u hospitalizovaných tehotných s HG (HG, imobilizácia, dehydratácia) by tromboprolaxia mala byť súčasťou manažmentu HG^(4,23).

Deficit vitamínu B₁₂ a B₆ sa vyskytuje zriedka, avšak môže spôsobovať *anémiu alebo periférnu neuropatiu*⁽⁴⁾.

Hyponatrémia je pomerne častá pri HG - na korekciu sa odporúča podať 0,9% roztok NaCl. Príliš rýchla úprava môže spôsobiť *osmotický demyelinizačný syndróm* (myelinolýza neurónov v pons Varolii). Klinicky sa prejavuje zmätenosťou, dysartriou, dysfágiou, paralýzou a svalovým spazmom, čo môže mať aj trvalé následky^(4,24).

HG môže mať *dlhodobý psychologický efekt na matku* nielen vznikom depresii v priebehu HG a tehotenstva, ale následne po pôrode môže negatívne ovplyvniť zblížovanie matky s dieťaťom a plánovanie ďalšieho tehotenstva. Terminácia gravidity pri hyperemesis maligna je jedným z najtragickejších dôsledkov hyperemézy⁽⁴⁾.

Ženy s HG majú signifikantne nižšiu pravdepodobnosť spontánneho potratu a tiež nižší výskyt vrodených vývojových chýb (najmä srdcových). U žien s HG sa zaznamenal vyšší výskyt Downovho syndrómu. Jedným z nežiaducich účinkov HG na plod je vyšší výskyt (približne 30%) nízkej pôrodnej hmotnosti, vyššie riziko prematurity, intrauterinnej rastovej retardácie a Apgarovej skóre menej ako 7 po 5. minúte. Riziko pre plod závisí od závažnosti a komplikácií EG a HG. Dlhodobé sledovanie detí matiek s HG ukázalo výrazne vyšší výskyt ochorení v dospelosti (najmä kardiovaskulárnych a pľúcnych), afektívne poruchy a obezitu^(4,6).

Odporúčané postupy v diagnostike a liečbe nauzey, emézy a hyperemézy v tehotenstve

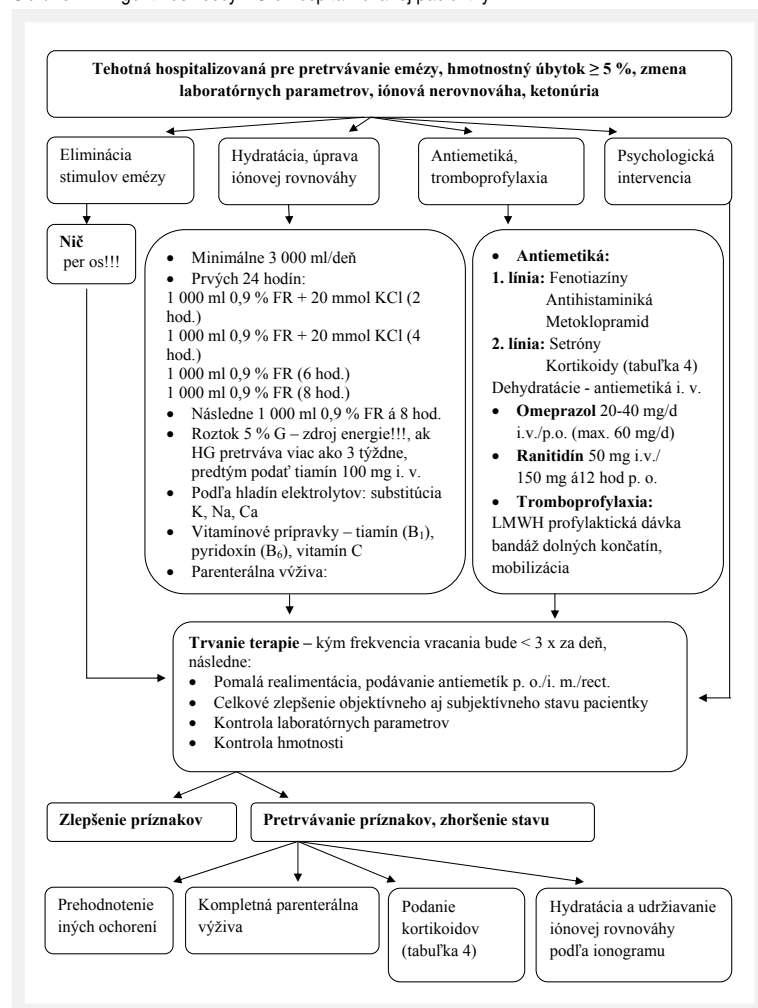
1. Diagnostika emézy a hyperemézy u tehotnej

- Nauzea, vracanie, intolerancia jedla a tekutín.
- Posúdenie rizikových faktorov EG a HG, pozri **tabuľku 1**.
- Podrobná anamnéza: rodinná, osobná, lieková, sociálna, predchádzajúca tehotnosť.
- Diferenciálna diagnostika - pozri **tabuľku 3**.

Základné vyšetrenia (obrázok 1):

- Klinický stav tehotnej: celkový stav tehotnej, tlak krvi, pulzová frekvencia, prítomnosť kolapsových stavov, úbytok na váhe, posúdenie rozsahu dehydratácie - turgor a farba kože, vlhkosť sliznic.
- Palpačné vyšetrenie: citlivosť v oblasti epigastria, abdómenu, organomegália, veľkosť a citlivosť uteru.
- Laboratórne vyšetrenia:
- Biochémia: glykémia, Na, K, Cl, AST, ALT, GMT, AMS, urea, kreatinín, fT4, TSH.
- Krvný obraz (vyšší hemoglobín pre dehydratáciu a zvýšený hematokrit alebo anémia v dôsledku deficitu vitamínov), hemokoagulačné parametre.
- Moč: prítomnosť ketolátok, ak sú pozitívne leukocyty, odoslať moč na kultivačné vyšetrenie.
- Ultrazvukové vyšetrenie - vitalita gravidity, tehotnosť viacplodová/molárna.
- Ultrazvukové vyšetrenie pečene pri výrazne zvýšených hepatálnych parametroch, ultrazvukové vyšetrenie v rámci diferenciálnej diagnostiky, pozri **tabuľku 3**.

Obrázok 2. Algoritmus liečby HG u hospitalizovanej pacientky^(spracované podľa 1-4)



Ca - vápnik, FR - fyziologický roztok, G - glukóza, K - kálium, KCl- chlorid draselný, LMWH - nízkomolekulový heparín, Na - natrium

2. Posúdenie závažnosti klinického stavu tehotnej a predvídanie komplikácií

- Zhodnotenie klinického stavu tehotnej s EG a HG podľa dotazníka *Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)*, pozri **tabuľku 2**.
- Podľa výsledku PUQE, klinického stavu tehotnej, rizikových faktorov a laboratórných parametrov začať ambulatnú liečbu alebo odoslať tehotnú na hospitalizáciu.

3. Ambulantná terapia

- Pri ľahkých formách: ranná nevoľnosť, nauzea a vracanie, bez zmeny laboratórných parametrov, bez ketonúrie, bez úbytku viac ako 5 % pôvodnej hmotnosti.
- Poučiť pacientku o správnych stravovacích návykoch.
 - Jeť častejšie a malé porcie jedla.
 - Suchšia, ľahko stráviteľná strava na báze uhľohydrátov, bielkovín.
 - Vyhybať sa mastným, vysmázaným, dráždivým, korenistým jedlám, kyslému ovociu, prípadne surovej zelenine (ťažšie stráviteľná), čokoláde.
 - Dodržiavať pitný režim.
- Alternatívny spôsob terapie - extrakt zo zázvoru 250-1 000 mg/deň.
 - akupunktúra, akupresúra
- Podávanie pyridoxínu (vitamínu B₆) 10-25 mg 3 x denne.
- Z antiemetík sa v prvej línii ambulantnej terapie odporúča podanie fenotiazínov alebo antihistaminík.
- Pravidelné sledovanie tehotnej v prenatálnej poradni, ak príznaky pretrvávajú napriek uvedenej liečbe - pacientku hospitalizovať.

Literatúra

- Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multinodal challenge. *BMC Medicine* 2010; 8: 46-57.
- Mylonas A, Gingelmaier A, Kainer F. Nausea and vomiting in pregnancy. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(25): A 1821-1826.
- Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(10): 817-823.
- Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009; (3): 549-564.
- Smith RP. Hyperemesis gravidarum. In: Smith RP: *Netter's Obstetrics and Gynecology*, 2nd Edition, Elsevier Inc. 2008: 530-531.
- Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No.52*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:803-815.
- Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 102-115.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(3): 648-652.
- Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systemic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 695-703.
- El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998; 15: 533-534.
- Trogstad LI, Stollenberg C, Magnus P et al. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005; 112: 1641-1645.
- Vikanes Å, Skjærven R, Grijbovsky AM et al. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ* 2010; (340): c2050-2054.
- Zhang Y, Cantor RM, Macgibbon K et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 230e.1-7.
- Koren G, Boskovic R, Hard M et al. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5.Suppl.): 228-231.

4. Hospitalizácia, liečba a prevencia komplikácií

- Pri ťažkých formách: nemožnosť perorálneho príjmu jedla a tekutín, vracanie 5 a viackrát za deň, dehydratácia, úbytok 5 % a viac z pôvodnej hmotnosti, zmena laboratórných parametrov, iónovej rovnováhy, ketonúria.
- Hydratácia a úprava iónovej rovnováhy.
- U pacientok, u ktorých vracanie pretrváva ≥ 3 týždne, podať tiamín (vitamín B1) 100 mg/deň i. v. (potrebná dávka minimálne 3 x 100 mg intravenózne), po podaní prvej dávky možno podať roztok dextrózy/5 % glukózy.
- Nasadenie adekvátnej liečby a zabezpečenie prevencie komplikácií - pozri **obrázok 2**.
- Pravidelná kontrola klinického stavu (tlak krvi, pulzová frekvencia, turgor, farba kože, vlhkosť slizníc, hmotnosť) a laboratórných parametrov (ionogram, hepatálne a renálne parametre, moč chemicky a sediment).
- Pri závažných stavoch prvých 24 hodín len hydratácia pacientky, žiadny perorálny príjem stravy a tekutín, až kým je pacientka bez nauzey a vracania - postupná realimentácia - diétny a pitný režim.
- V prípade pretrvávania vracania a nemožnosti perorálneho príjmu zabezpečiť parenterálnu výživu.
- Ak pacientka pri liečbe môže prijímať per os - diétny a pitný režim.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Alexandra Krištúfková
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: a.kristufkova@gmail.com

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB, Bratislava

- Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *International Journal of Women's Health* 2010; 2: 241-248.
- White B. Ginger: an overview. *Am Fam Physician* 2007; 27(11): 1689-1691.
- Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011; 23(2): 87-93.
- Đuriš I, Kriška M. Prokinetika, antiemetiká, laxancia. In: Kriška M a kol. *Memoriz klinickej farmakológie a liekov*. Bratislava: Slovak Academic Press 2006: 145-152.
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and non-pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 50(4): 781-800.
- Safari HR, Fassett MJ, Souter IC et al. The efficacy of methylprednisolone in treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 921-924.
- Vutyavanich T, Wongtra-Ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(3Pt1): 881-884.
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(4): 255-268.
- Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Green-top guideline No. 37a. RCOG Press 2009; 1-35.
- Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992; 305(6852): 517-518.
- Lacasse A, Rey E, Ferreira E et al. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1): 71.e1-7.