



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 63
Νοέμβριος 2022

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΕΤΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποια επιδημιολογικά δεδομένα υπάρχουν για τη ναυτία και τον έμετο στην κύηση;
- Ποια είναι η αιτιολογία και ποιοι οι παράγοντες κινδύνου για τη ναυτία και τον έμετο στην κύηση;
- Πώς γίνεται η διάγνωση και ποια είναι η διαφορική διάγνωση της ναυτίας και του εμέτου στην κύηση;
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου στην κύηση;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----------|
| I. Εισαγωγή | 2 |
| II. Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου | 2 |
| III. Διάγνωση - κλινική εικόνα | 3 |
| Χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων | 3 |
| Βαρύτητα των συμπτωμάτων | 3 |
| Διαφορική διάγνωση | 3 |
| IV. Αντιμετώπιση (Γράφημα 1) | 3 |
| A. Στρατηγικές πρόληψης | 3 |
| B. Αρχική διαχείριση – μη φαρμακολογικές επιλογές | 4 |
| Γ. Φαρμακολογικές επιλογές | 4 |
| V. Σύνοψη | 6 |
| VI. Βιβλιογραφία | 7 |

I. Εισαγωγή

Η ναυτία και ο έμετος της κύησης αποτελούν μια συχνή πάθηση που έχει σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των γυναικών, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης (1, 2). Διεθνώς υπολογίζεται ότι περίπου 50-80% των εγκύων πάσχουν από ναυτία και περίπου 50% από έμετο, ενώ τα δεδομένα για την Ελλάδα είναι περιορισμένα (3). Η ναυτία και ο έμετος αφορούν συνήθως τις έγκυες γυναίκες μεταξύ της τέταρτης και της έβδομης εβδομάδας κύησης και συνήθως υποχωρούν έως την 20η εβδομάδα (4). Ως υπερέμεση, περιγράφεται η ναυτία και ο έμετος στην κύηση με τη χαρακτηριστική τριάδα: *απώλεια >5% του ΣΒ, αφυδάτωση και διαταραχές ηλεκτρολυτών* (5). Αποτελεί τη σοβαρή μορφή ναυτίας και εμέτου, που επηρεάζει περίπου το 0,3-2% των κυήσεων, ενώ είναι κύρια αιτία νοσηλείας στο πρώτο μισό της κύησης (6, 7). Ο κίνδυνος υποτροπής της υπερέμεσης σε μελλοντικές κυήσεις είναι υψηλός (15-80%) (8).

Οι μητρικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη ναυτία και τον έμετο περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά νοσηλείας στο νοσοκομείο, υψηλότερες βαθμολογίες κλίμακας κατάθλιψης και άγχους και σημαντική νοσηρότητα, όπως εγκεφαλοπάθεια Wernicke, ρήξη οισοφάγου, πνευμοθώρακα και οξεία σωληναριακή νέκρωση (9-19). Επιπρόσθετα, η εμμένουσα ναυτία είναι σύμπτωμα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των γυναικών (20, 21), ενώ έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης - κακής ψυχικής υγείας και της ναυτίας στην κύηση (22, 23). Τα ψυχικά συμπτώματα είναι πιο έντονα στις εγκύους με υπερέμεση (23). Οι εμβρυϊκές και νεογνικές επιπλοκές περιλαμβάνουν υψηλότερη συχνότητα γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης και πρόωρων νεογνών, αλλά και χαμηλότερο ποσοστό αποβολών (24).

II. Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία της ναυτίας και του εμέτου στην κύηση είναι γενικά άγνωστη. Έχουν διατυπωθεί αρκετές θεωρίες που περιλαμβάνουν ορμονική υπερδιέγερση, προσαρμοστικούς μηχανισμούς αλλά και ψυχολογική προδιάθεση:

1. Β-χοριακή γοναδοτροπίνη

Ο ρόλος της β χοριακής γοναδοτροπίνης στην ναυτία και τον έμετο έχει μελετηθεί πολύ σε διάφορες μελέτες (25). Επιπλέον, η συνύπαρξη του παροδικού υπερθυρεοειδισμού με τη ναυτία και τον έμετο στην κύηση (ενώ δεν παρατηρούνται

αντίστοιχα συμπτώματα στον υπερθυρεοειδισμό εκτός κύησης), επιβεβαιώνει ότι η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) αποτελεί διεγέρτη του θυρεοειδούς αδένου (25). Τέλος, ο βαθμός της διέγερσης από την hCG αυξάνεται σε καταστάσεις που υπάρχει αυξημένη παραγωγή όπως π.χ. σε πολύδυμη κύηση ή μύλη κύηση.

2. Οιστρογόνα - προγεστερόνη

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη επίσης έχουν συσχετισθεί με τη ναυτία και τον έμετο στην κύηση (26, 27). Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης σχετίζονται με τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών του πυλωρού και λεπτού εντέρου, με επιβράδυνση του χρόνου διέλευσης του γαστρεντερικού και χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα.

3. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί

Η ναυτία και ο έμετος θεωρούνται ως εξελικτικός προσαρμοστικός μηχανισμός ο οποίος έχει αναπτυχθεί προκειμένου να προστατευτεί η έγκυος και το έμβρυο από τη βρώση επικίνδυνων για την υγεία τους τροφών (28). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει και την αποστροφή των εγκύων για συγκεκριμένες γεύσεις και μυρωδιές.

4. Ψυχολογική προδιάθεση

Περιλαμβάνουν σωματοποίηση της κατάθλιψης και του άγχους. Η θεωρία ότι η ναυτία και ο έμετος συνδέονται με ψυχολογικές διαταραχές αποτέλεσαν τροχοπέδη για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου (29).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ναυτίας και εμέτου στην κύηση παρουσιάζονται παρακάτω (30).

Παράγοντες κινδύνου για ναυτία και έμετο στην κύηση

| |
|--|
| Ιστορικό ναυτίας - εμέτων μετά τη λήψη οιστρογόνων |
| Ιστορικό ιλιγγικής συνδρομής, ημικρανίας |
| Αυξημένη ευαισθησία σε οσμές / γεύσεις |
| Ιστορικό γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης |
| Πολύδυμη κύηση |
| Μύλη κύηση |
| Ιστορικό παρόμοιας συμπτωματολογίας σε προηγούμενη κύηση |
| Οικογενειακό ιστορικό ναυτίας και εμέτων στην κύηση |

III. Διάγνωση - κλινική εικόνα

• Χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων

Η διάγνωση της ναυτίας – εμέτου που σχετίζονται με την κύηση τίθεται όταν η έναρξη της κατάστασης τοποθετείται στο 1^ο τρίμηνο (συνήθως 6^η -12^η εβδομάδα) και αφού αποκλεισθούν τα παθολογικά αίτια που προκαλούν ναυτία και έμετο. Τα συμπτώματα κορυφώνονται την 9^η εβδομάδα και υποχωρούν συνήθως στην 20^η εβδομάδα στο 90% των εγκύων, ενώ σε μερικές περιπτώσεις (15-20%) συνεχίζουν ως το 3ο τρίμηνο ή (5%) έως τον τοκετό (4).

• Βαρύτητα των συμπτωμάτων

Για την αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων (ναυτίας, εμέτου) έχουν δημιουργηθεί ειδικά ερωτηματολόγια που αφορούν αποκλειστικά τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Συγκεκριμένα το Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) score σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων 12 ώρες πριν από την κλινική εκτίμηση της εγκύου. Η τροποποιημένη βαθμολογία PUQE σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης. (Πίνακας 1) (31). Η υψηλή βαθμολογία υποδηλώνει ότι η ασθενής πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με εργαστηριακό έλεγχο για την αντιμετώπιση πιθανής υποογκαιμίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Οι αρχικές εξετάσεις πρέπει να γίνουν ώστε να εκτιμηθεί η βαρύτητα και να αποφασισθεί η θεραπεία. Οι θεράποντες θα πρέπει να γνωρίζουν το ιστορικό και τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη ναυτία και τον έμετο στην κύηση καθώς και την υπερέμεση.

• Διαφορική διάγνωση

Στις περιπτώσεις εμμονής των συμπτωμάτων κατά το 3^ο τρίμηνο, αλλά και παρουσίας άλλων σημείων/συμπτωμάτων όπως κοιλιακό άλγος, πυρετός, χολώδεις έμετοι, διάρροια, δυσκοιλιότητα, υπέρταση, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της ασθενούς και διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Διαφορική διάγνωση ναυτίας και εμέτου στην κύηση

Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος (πεπτικό έλκος, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, παθήσεις χοληφόρων, σκωληκοειδίτιδα)

| |
|---|
| Παθήσεις ουροποιητικού (πυελονεφρίτιδα, νεφρολιθίαση) |
| Μεταβολικά νοσήματα (Διαβητική κετοξέωση, Υπερθυρεοειδισμός, νόσος Addison) |
| Νοσήματα ΚΝΣ (ημικρανίες, διαταραχές έσω ωτός) |
| Λήψη φαρμάκων |
| Παθήσεις που επιπλέκουν την κύηση (προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP) |

IV. Αντιμετώπιση (Γράφημα 1)

Συστάσεις καλής πρακτικής

Στόχος της διαχείρισης της ναυτίας και του εμέτου στην κύηση πρέπει να είναι:

1. Η έγκαιρη αναγνώριση της βαρύτητας της νόσου
2. Βελτίωση της ποιότητας ζωής της εγκύου
3. Πρόληψη μητρικών επιπλοκών
4. Μείωση πιθανών εμβρυικών επιπλοκών από τη φαρμακευτική αγωγή της μητέρας
5. Διόρθωση πιθανής υποογκαιμίας

A. Στρατηγικές πρόληψης

Συστάσεις καλής πρακτικής

Η αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου ξεκινά με την πρόληψη:

1. Η χρήση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων ένα μήνα πριν τη σύλληψη ίσως έχει όφελος για τη μείωση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.
2. Συστήνεται η κατανάλωση μικρών και συχνών γευμάτων κάθε 1-2 ώρες για τη μείωση των συμπτωμάτων.
3. Οι έγκυοι θα έπρεπε να συμβουλευονται να αποφεύγουν τα καυτερά και παχυντικά φαγητά, ενώ η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε πρωτεΐνη βοηθά στην εξάλειψη των συμπτωμάτων καλύτερα σε σχέση με τους υδατάνθρακες ή τα λιπαρά.
4. Η αποφυγή περιβαλλοντικών παραγόντων που ενδεχομένως να επηρεάζουν τα συμπτώματα όπως ο καπνός, η ζέστη, η υγρασία και ο θόρυβος, ίσως βελτιώνει τα συμπτώματα.
5. Συστήνεται μείωση του στρες και επαρκής ανάπαυση της εγκύου.
6. Συστήνεται η διακοπή των σκευασμάτων σιδήρου τουλάχιστον όσο διαρκούν τα συμπτώματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης των συμπτωμάτων του εμετού στην κύηση με την τροποποιημένη κλίμακα PUQE.

| | | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Από την αρχή της κύησης κυκλώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την κατάσταση | | | | |
| 1. Μία συνηθισμένη ημέρα για ποιο διάστημα αισθάνεστε ναυτία ή τάση για έμετο; | | | | |
| > 6 ώρες 5 πόντοι | 4-6 ώρες 4 πόντοι | 2-3 ώρες 3 πόντοι | ≤1 ώρα 2 πόντοι | Καθόλου 1 πόντος |
| 2. Μία συνηθισμένη ημέρα πόσα επεισόδια εμέτων έχετε; | | | | |
| > 7 5 πόντοι | 5-6 4 πόντοι | 3-4 3 πόντοι | 1-2 2 πόντοι | Κανένα 1 πόντος |
| 3. Μία συνηθισμένη ημέρα πόσα επεισόδια αναγωγών ή καύσου έχετε; | | | | |
| > 7 5 πόντοι | 5-6 4 πόντοι | 3-4 3 πόντοι | 1-2 2 πόντοι | Κανένα 1 πόντος |
| PUQE Score (Προκύπτει από το άθροισμα των απαντήσεων): ≥13: σοβαρού βαθμού 7-12: μέτριου βαθμού ≤6: ήπιου βαθμού | | | | |

Reprinted from: Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. 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;198:71.e1-7.

B. Αρχική διαχείριση – μη φαρμακολογικές επιλογές

Η χρήση τζίντζερ (κάψουλες ή ταμπλέτες 250mg τέσσερις φορές τη μέρα) έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, ενώ έχει μελετηθεί σε διάφορες συστηματικές ανασκοπήσεις και το όφελός του έχει καταδειχθεί (32, 33). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι το τζίντζερ έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την πυριδοξίνη (βιταμίνη B6) και τη διμενυδρινάτη (34), ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματικό από τη μετοκλοπραμίδη (35). Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει καταδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της χρήσης τζίντζερ και συγγενών ανωμαλιών εμβρύου (36, 37).

Στις πιθανές μητρικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται η αντιπηκτική δράση και αντιδράσεις όταν συγχρησιμοποιείται με β-blockers ή βενζοδιαζεπίνες (38).

Σύσταση καλής πρακτικής

Η χρήση τζίντζερ για την αντιμετώπιση των ήπιων συμπτωμάτων ναυτίας και εμέτου φαίνεται πως έχει όφελος.

Γ. Φαρμακολογικές επιλογές

Υπάρχουν αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων στην κύηση, χωρίς ωστόσο να υπάρχει κοινή παραδοχή για το πλέον αποτελεσματικό σκεύασμα, την κατάλληλη δοσολογία και την ιδανική στιγμή έναρξης της αγωγής αυτής, με την έγκαιρη έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής να φαίνεται να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα. Σε γυναίκες με έντονα συμπτώματα ναυτίας στην κύηση, και φυσικά εμέτων, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν ότι η από του στόματος χορήγηση μπορεί να μην είναι καταλληλότερη οδός χορήγησης, και θα πρέπει να ενημερώνονται οι έγκυοι ότι μπορεί να χρειαστεί και χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων είτε ενδοφλέβια, κυρίως σε νοσοκομειακό περιβάλλον, είτε και από το ορθό, ώστε να μην εντείνονται τα συμπτώματα, αλλά και η απορρόφηση των σκευασμάτων αυτών να μην επηρεάζεται (39-41).

Πυριδοξίνη - δοξυλαμίνη

Η θεραπεία της ναυτίας και των εμέτων με χορήγηση πυριδοξίνης (Βιταμίνη B6) μόνη της ή σε συνδυασμό με δοξυλαμίνη, αποτελεί σύμφωνα με τη

ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Αλγόριθμος διαχείρισης της ναυτίας και του εμετού στην κύηση.

βιβλιογραφία μία αποτελεσματική και πολύ ασφαλή επιλογή, ειδικά ως 1^η γραμμή αντιμετώπισης (42, 43). Έχουν πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρήση πυριδοξίνης για την αντιμετώπιση ναυτίας και εμέτων οι οποίες δείχνουν ότι σε δόση 10-25 mg κάθε 8 ώρες η πυριδοξίνη μειώνει σημαντικά τα συμπτώματα, κυρίως των αυξημένων συμπτωμάτων εμέτων, σε σχέση με placebo (42-44).

Ο συνδυασμός πυριδοξίνης (10 mg) με δοξυλαμίνη (10 mg) είχε δοκιμαστεί ευρέως στις ΗΠΑ την περίοδο 1958-1983 και υπολογίζεται ότι την περίοδο αυτή το 25-30% των εγκύων έλαβαν αυτόν τον συνδυασμό για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Τα στοιχεία από την περίοδο εκείνη δείχνουν σημαντική ελάττωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο για περιστατικά υπερέμεσης,

ενώ και η μακρά περίοδος χορήγησης του σκευάσματος είναι σημαντική απόδειξη για την ασφάλεια του. Η χορήγηση συνδυασμού πυριδοξίνης και δοξυλαμίνης αποτελεί την πρώτη επιλογή, ειδικά από θέμα ασφάλειας, αλλά και αποτελεσματικότητας σε γυναίκες με ναυτία και εμέτους στην κύηση που δεν ανταποκρίνονται σε διατροφικές αλλαγές (43, 45). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πυριδοξίνης και δοξυλαμίνης έχει αποδειχθεί και από μία τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία δείχνει και πολύ καλή ανοχή και συμμόρφωση των γυναικών με αυτή τη θεραπεία και πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες (46). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση των σκευασμάτων πυριδοξίνης – δοξυλαμίνης είναι ήπιες (υπνηλία, κόπωση και ζάλη) και περιορισμένες (έχουν αναφερθεί το

μέγιστο στο 28% των γυναικών που λάμβαναν τα σκευάσματα αυτά) (46-50).

Ανταγωνιστές ντοπαμίνης

Οι πιο γνωστοί ανταγωνιστές της ντοπαμίνης είναι η μετοκλοπραμίδη και οι φαινοθειαζίνες (προμεθαζίνη, προχλωπεραζίνη/χλωροπρομαζίνη).

Τα σκευάσματα αυτά διαθέτουν ένα ευρύ τρόπο χορήγησης (από του στόματος, από το ορθό, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια), γεγονός που καθιστά τη χρήση τους πιο εύκολη ειδικά σε πιο βαριές περιπτώσεις εμέτων, όπου η από του στόματος χορήγηση δεν είναι εφικτή (51). Η δράση τους έχει επιβεβαιωθεί, με τη μετοκλοπραμίδη και την προμεθαζίνη να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, όμως η μετοκλοπραμίδη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ζάλη και υπνηλία) (52). Και οι δύο φαρμακευτικές ουσίες φαίνεται να είναι ασφαλείς σχετικά με το έμβρυο. Μία μελέτη έχει συσχετίσει τη χρήση φαινοθειαζινών με την πιθανότητα εμβρυϊκών ανωμαλιών, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες (51-53).

Αντιισταμινικά

Τα αντιισταμινικά αποτελούν μία κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων στην κύηση (51). Τα πλέον διαδεδομένα αντιισταμινικά είναι η διμενυδρινάτη και η διφαινυδραμίνη, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και των εμέτων στην κύηση και η αποτελεσματικότητά τους έχει επιβεβαιωθεί, ενώ αντίστοιχα έχει επιβεβαιωθεί και η ασφάλεια τους, εφόσον δεν έχουν συσχετιστεί με καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στα έμβρυα (54). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιισταμινικών αυτών περιορίζονται σε: ξηρότητα στόματος, ήπια καταστολή και δυσκοιλιότητα.

Εκλεκτικοί ανταγωνιστές 5-HT₃ σεροτονινικών υποδοχέων

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης των εκλεκτικών ανταγωνιστών των 5-HT₃ σεροτονινικών υποδοχέων (π.χ. ονδανσεντρόνης) στην κύηση είναι περιορισμένα. Παρόλα αυτά, η χρήση τους γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη (55). Η ονδανσεντρόνη είχε λιγότερες

παρενέργειες και πιθανόν καλύτερα αποτελέσματα από τη μετοκλοπραμίδη ή τον συνδυασμό πυριδοξίνης/δοξυλαμίνης (56-58). Στις παρενέργειες της ονδανσεντρόνης περιλαμβάνονται κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση και δυσκοιλιότητα, ενώ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, υποκαλιαϊμία ή υπομαγνησιαϊμία, αφού μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT (40, 59). Η σύσταση σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση της ονδανσεντρόνης είναι να μην ξεπερνάει τα 16 mg. Όσον αφορά στη συσχέτιση χορήγησης ονδανσεντρόνης με συγγενείς ανωμαλίες, υπάρχουν κάποιες μελέτες, με περιορισμένο αριθμό περιστατικών, που δείχνουν μικρή αύξηση της πιθανότητας καρδιακών ανωμαλιών και σχιστίας, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικό αυτό το εύρημα και χωρίς να επιβεβαιώνεται από μεγαλύτερες μελέτες, έτσι ώστε με τα μέχρι σήμερα δεδομένα η χρήση ονδανσεντρόνης στην κύηση να κρίνεται ασφαλής (60-63). Η χρήση της ονδανσεντρόνης πριν από τις 10 εβδομάδες της κύησης θα πρέπει να γίνεται μετά από κατάλληλη συμβουλευτική.

Κορτικοστεροειδή

Η χρήση κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση της υπερέμεσης της κύησης μπορεί να είναι σημαντική για τις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Μία μελέτη που σύγκρινε τη χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης (δόση 16 mg, 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες και μετά για τις επόμενες 2 εβδομάδες σταδιακή μείωση) με προμεθαζίνη (δόση 25 mg, 3 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες), σε εγκύους που νοσηλεύονταν για υπερέμεση, έδειξε αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα και με τα δύο φαρμακευτικά σχήματα, με την πιθανότητα υποτροπής των συμπτωμάτων και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο να είναι μικρότερη στην ομάδα που λάμβανε κορτικοστεροειδή (64).

Κάποιες μελέτες έδειξαν συσχέτιση της χρήσης κορτικοστεροειδών νωρίς στην κύηση (1^ο τρίμηνο) με σχιστίες, με τον αριθμό των περιστατικών να είναι πολύ περιορισμένος (65). Οι έγκυες με υπερέμεση που είναι υποψήφιες για λήψη κορτικοστεροειδών, θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτά τα δεδομένα και ως εκ τούτου η χρήση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της υπερέμεσης πριν από τις 10 πρώτες εβδομάδες της κύησης πρέπει να γίνεται μετά από κατάλληλη συμβουλευτική. Εφόσον

απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 48 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, από του στόματος ή ενδοφλεβίως, σε 3 δόσεις (16 mg, 3 φορές την ημέρα) για 3 ημέρες. Αν μέσα σε αυτό το διάστημα των 72 ωρών δεν υπάρξει βελτίωση, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία, ενώ αν τα συμπτώματα υποχωρούν και η κλινική εικόνα της εγκύου βελτιώνεται, θα πρέπει μετά τις 3 πρώτες ημέρες να αρχίσει να μειώνεται σταδιακά ή δόση και να σταματήσει μέσα στις επόμενες 2 εβδομάδες. Η μέγιστη διάρκεια χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 6 εβδομάδες, ενώ η χρήση των κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της υπερέμεσης θα πρέπει να αποτελεί θεραπεία, όταν δεν έχουν αποδώσει όλα τα υπόλοιπα μέτρα (65-69).

Συστάσεις καλής πρακτικής

Η αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου με τη χρήση σκευασμάτων βιταμίνης Β6 (Πυριδοξίνη) / Δοξυλαμίνης φαίνεται πως είναι ασφαλής και αποτελεσματική και θα έπρεπε να αποτελεί την 1^η γραμμή φαρμακευτικής αντιμετώπισης των συμπτωμάτων.

Η χορήγηση μετοκλοπραμίδης, αντιισταμινικών και εκλεκτικών ανταγωνιστών των 5-HT₃ σεροτονινικών υποδοχέων θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις που όλες οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει.

V. Σύνοψη

Ένα μεγάλο ποσοστό των εγκύων θα αντιμετωπίσουν συμπτώματα ναυτίας και εμέτων στην κύηση, που σε σοβαρές περιπτώσεις μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση της κύησης. Στις μέρες μας υπάρχει ποικιλία φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών επιλογών για τη διαχείριση των συμπτωμάτων, καθώς και για την πρόληψη. Η ναυτία και ο έμετος στην κύηση θα έπρεπε να αντιμετωπίζονται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μιας και πέρα από τη μητέρα, έχουν επιπτώσεις για το εκάστοτε σύστημα υγείας.

Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

Παναγιώτης Αντσακλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Μαριάννα Θεοδωρά

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Τσακιρίδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Αντώνιος Μακρυγιαννάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Κρήτη

Μιχαήλ Σύνδος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Απόστολος Μαμόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού οδηγιών

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

VI. Βιβλιογραφία

1. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding): S220-7.
2. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2): e149-60.
3. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9): CD007575.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993;43(371): 245-8.
5. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception--is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding): S182-3.

6. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:719-25.
7. Neutel CI. Variation in rates of hospitalization for excessive vomiting in pregnancy by Bendectin/Di-lectin use in Canada. In: Koren G, Basahi R, editors. *Nausea and vomiting of pregnancy: state of the art*. Toronto: Motherisk; 2000. p. 54e9.
8. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2005;112(12):1641-5.
9. Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1499-504.
10. Togay-Isikay C, Yigit A, Mutluer N. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: an under-recognised condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(4):453-6.
11. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 2):875-7.
12. Kim YH, Lee SJ, Rah SH, Lee JH. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(1):37-8.
13. Eroglu A, Kurkcuoglu C, Karaoglanoglu N, Tekinbas C, Cesur M. Spontaneous esophageal rupture following severe vomiting in pregnancy. *Dis Esophagus*. 2002;15(3):242-3.
14. Liang SG, Ooka F, Santo A, Kaibara M. Pneumomediastinum following esophageal rupture associated with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002;28(3):172-5.
15. Nguyen N, Deitel M, Lacy E. Splenic avulsion in a pregnant patient with vomiting. *Can J Surg*. 1995;38(5):464-5.
16. Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med*. 1999;8(4):164-7.
17. Katz VL, Farmer R, York J, Wilson JD. Mycobacterium chelonae sepsis associated with long-term use of an intravenous catheter for treatment of hyperemesis gravidarum. A case report. *J Reprod Med*. 2000;45(7):581-4.
18. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health*. 1995;86(1):66-70.
19. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(1):20-30.
20. Magee LA, Chandra K, Mazzotta P, Stewart D, Koren G, Guyatt GH. Development of a health-related quality of life instrument for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S232-8.
21. Chandra K, Magee L, Einarson A, Koren G. Nausea and vomiting in pregnancy: results of a survey that identified interventions used by women to alleviate their symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2003;24(2):71-5.
22. Magtira A, Schoenberg FP, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):512-6.
23. McCormack D, Scott-Heyes G, McCusker CG. The impact of hyperemesis gravidarum on maternal mental health and maternal-fetal attachment. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011;32(2):79-87.
24. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(11):1312-8.
25. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995;5(5):425-34.
26. Bernstein L, Pike MC, Lobo RA, Depue RH, Ross RK, Henderson BE. Cigarette smoking in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(1):92-6.
27. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1137-41.
28. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S190-7.
29. Bogen JT. Neurosis: a Ms-diagnosis. *Perspect Biol Med*. 1994;37(2):263-74.
30. Whitehead SA, Andrews PLR, Chamberlain GVP. Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: a survey of 1000 women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;12(6):364-9.
31. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(3):241-4.
32. Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women Birth*. 2013;26(1):e26-30.

33. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2014;27(1):115-22.
34. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):306-12.
35. Mohammadbeigi R, Shahgeibi S, Soufizadeh N, Rezaie M, Farhadifar F. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pak J Biol Sci.* 2011;14(16):817-20.
36. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1374-7.
37. Boone SA, Shields KM. Treating pregnancy-related nausea and vomiting with ginger. *Ann Pharmacother.* 2005;39(10):1710-3.
38. Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(1):22-5.
39. Reichmann JP, Kirkbride MS. Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy. *Manag Care.* 2012;21(5): 44-7.
40. Klauser CK, Fox NS, Istwan N, Rhea D, Rebarber A, Desch C, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol.* 2011;28(9):715-21.
41. Reichmann JP, Kirkbride MS. Nausea and vomiting of pregnancy: cost effective pharmacologic treatments. *Manag Care.* 2008;17(12):41-5.
42. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol.* 1991;78(1): 33-6.
43. 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(3 Pt 1):881-4.
44. 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.
45. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology.* 1994;50(1):27-37.
46. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):571 e1-7.
47. Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(2):88-97.
48. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1081-3.
49. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:59.
50. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis(R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2014;16(3):199-211.
51. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
52. 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.
53. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology.* 1977;15(1):57-64.
54. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Auton Neurosci.* 2017;202:62-72.
55. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51 e1-8.
56. 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.
57. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(1):127-30.
58. 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.
59. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368(9):814-23.

60. 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.
61. Danielsson B, Wikner BN, Kallen B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol.* 2014;50:134-7.
62. 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.
63. Carstairs SD. Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):878-83.
64. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):921-4.
65. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *American journal of medical genetics.* 1999;86(3):242-4.
66. 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.
67. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1250-4.
68. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-92.
69. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology.* 1998;58(1):2-5.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.