

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И.Кулакова»
Минздрава России

Тошнота и рвота беременных: принципы доказательной и рациональной терапии

Чухарева Наталья Александровна
к.м.н., научный сотрудник терапевтического
отделения

Санкт-Петербург, 2018 г

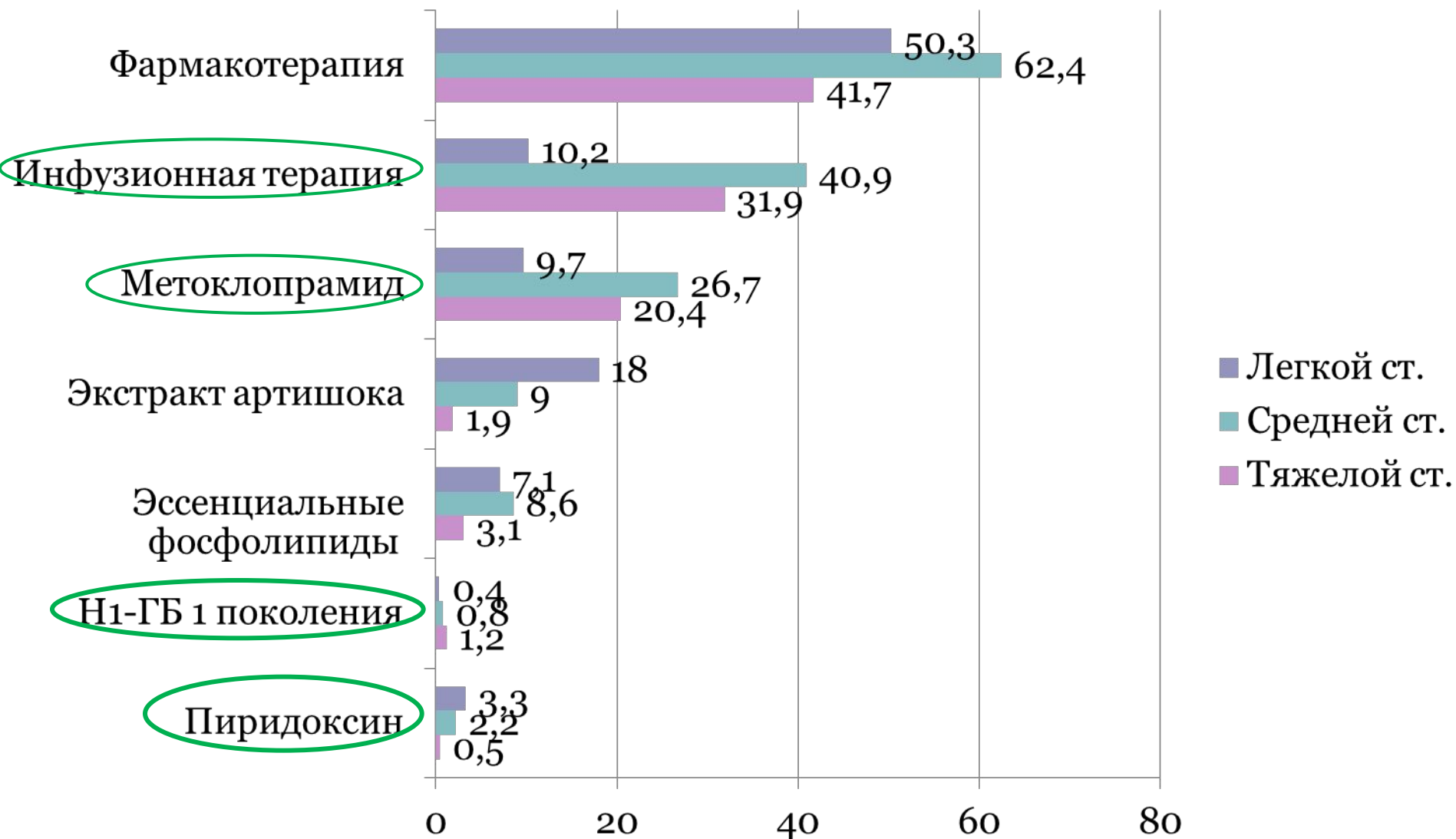
- Тошнота 72-80%, рвота 33-52%,
чрезмерная рвота беременных – 0,1-2 %
- с 5-6 недели до 16 недели
- 20-30% - после 20 недели беременности
- 5-10% - вплоть до родов

Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract. 1993;43(371):245–248.

Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study BMC Pregnancy Childbirth. 2015 ;15:138.

Linseth G, Vari P. Nausea and vomiting in late pregnancy. Health Care Women Int. 2005;26(5):372–3867.

Фармакотерапия раннего токсикоза (734 акушера-гинеколога; ФЭБ, 2015 г)



Препараты, указанные врачами)

фитотерапия (валериана, пустырник, ново-пассит, мелиса, имбирь), метокропламид (Церукал, Реглан), домперидон (Мотилиум), тиэтилперазин (Торекан), дроперидол, Аминазин, Реланиум, транквилизаторы, седативные, Хофитол, Эссенциале, Фосфоглив, Гептрал, Гепта-Мерц, Гептронг, Урсосан, Карсил, Гепобил, Магне В6, витамин В6, Супрастин, Пипольфен, Димедрол, Драмина, Коккулин, Эубикор, Рекицен-РД, сорбенты, антациды (Альмагель, Фосфалюгель, Ренни), ферменты (Фестал, Мезим), регидрон, энтерол, витамины: поливитамины, витамин С, **витамины группы В**, аскорутин, аспаркам, глюконат кальция, эндонозальный электрофорез с вит В1, кальция D-пантотенат, фолиевая к-та, вит Е, лимонтар; курантил, сигетин, спленил, кофеин, гестагены, **метипред**, **ондансетрон**, вобензим, допегит, дибазол, верапамил + **препараты для инфузионной терапии**

*«Эпидемиология ЛС при беременности»,
НЦАГиП, 2008г, 2015г*

Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012г. № 572н

Лечение на амбулаторном этапе

- Диета
- Антигистаминные ЛС
- Пиридоксин
- Противорвотные и седативные средства

Лечение на госпитальном этапе

- Диета
- Противорвотные и седативные средства
- Инфузионная терапия
- Нейролептики
- Пиридоксин
- Антигистаминные ЛС

- Алгелдрат + Магния гидроксид + Симетикон
 - Метоклопрамид
 - Пиридоксин
 - Железа III гидроксид полимальтозат
 - Дроперидол
 - Диазепам
 - Дифенгидрамин
 - ~~Хлоропирамин~~ - с 16 февраля 2014 г исключен
- + инфузионная терапия
- + препараты для наркоза

*Приказ МЗ РФ от 7 ноября 2012 года N 593н
Об утверждении **стандарта** ... при рвоте беременных
(с изменениями на 26.12.2013)*

Амбулаторно:

- Диета, отвар имбиря или мелиссы
- Доксиламин + пиридоксин
- Метоклопрамид

Стационар:

- Дроперидол, атропин, метоклопрамид
 - Инфузионная терапия
 - Актовегин, эссенциале
 - плазмаферез, гемосорбция
- + канадские рекомендации (SCOG)

*Клинические рекомендации (проект) Диагностика, лечение и профилактика токсикозов беременных в практике семейного врача. 2013
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ*

Оценка польза/риск

1. Эффективность
2. Безопасность
3. Зарегистрирован и разрешен во время беременности в РФ

- * Есть ли альтернатива?
- * Отказ от фармакотерапии?



Доказательная база эффективности терапии **тошноты и рвоты**

Cochrane, 2015г: 41 исследование, 5449 женщин

- точечный массаж, иглоукалывание, имбирь, ромашка, масло лимона, масло мяты, витамин B6
- противорвотные препараты: доксиламин (+B6), гидроксизин, тиэтилперазин, метоклопрамид, прохлорперазин, прометазин, ондансетрон
- Трудности в интерпретации и сведение воедино результатов исследований, включенных в данный обзор подчеркивают необходимость четко обоснованных подходов к оценке результатов в научных исследованиях

Matthews A, Haas DM, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 8;9:CD007575.

Доказательная база эффективности терапии **неукротимой рвоты**

Cochrane, 2016г: 25 исследований, 2052 женщин

- точечный массаж, иглоукалывание, инфузионная терапия, витамин В6
- противорвотные препараты: метоклопрамид, прометазин, ондансетрон, ГКС (преднизолон, гидрокортизон), доксиламин, диазепам
- Недостаточно качественных доказательств эффективности того или иного вмешательства для рекомендации в практике.

Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al/ .Interventions for treating hyperemesis gravidarum(Review) . Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 11;(5):CD010607..

Имбирь

- Систематический обзор и мета-анализ в 2014 12 РКИ (1 278 беременных): 1-1,5 г/сут уменьшает проявления тошноты по сравнению с плацебо, существенно не влияя на рвоту
- Наиболее часто применяемый беременными растительный препарат в странах Западной и Северной Европы, Северной Америки и Австралии (от 28,5% до 52,6%)

Пиридоксин (В6)

- эффективность монотерапии преимущественно при тошноте
 - противорвотный эффект был показан только в одном исследовании (75 мг /сут)
 - Эффективность комбинации с доксиламином и метоклопрамидом у женщин со среднетяжелой рвотой
- ✓ В инструкции: ранний токсикоз в разделе «Показания для применения»

H1-гистаминоблокаторы

- 7 РКИ и мета-анализ: значительное уменьшение рвоты: ОР 0,34, ДИ 95%, 0,27–0,43
- Мета-анализ , 1997г. 24 РКИ (более 200 000)
Для ВПР: ОШ 0.76 (95% ДИ: 0.60-0,94).
- Наиболее изучены «старые» препараты: дифенгидрамин, доксиламин, дименгидринат, меклозин, циклизин
- ✓ Практически все H1-ГБ противопоказаны согласно официальной инструкции в РФ

Доксиламин

- FDA - А (в комбинации с пиридоксином)
- гайдлайны США и Канады: препарат первой линии для лечения раннего токсикоза
- По ориентировочным оценкам эту комбинацию принимали более 30 миллионов беременных

✓ **Донормил** : «На основании адекватных и хорошо контролируемых исследований доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности»

Прометазин

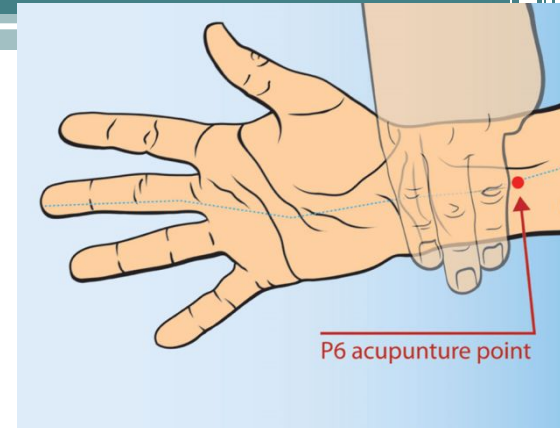
- Антагонист H₁-гистаминовых и центральных дофаминовых рецепторов
 - Эффективность показана в 3х РКИ
 - FDA категория C
 - Безопасность: Шведский регистр (около 5 000 беременных)
- ✓ Противопоказан согласно официальной инструкции

Метоклопрамид

- Безопасность: анализ двух крупных регистров:
Израиль – 3 500 беременных
Дания – 28 500 беременных
- ✓ Инструкция (ампулы от 29.09.14, таблетки от 26.05.15): можно применять при беременности (в I-II триместрах), соотнести пользу/риск

Амбулаторный этап

- Диета, режим, **имбирь**, акупрессура
- **Отменить** препараты железа (в т.ч. ВМК)
- Антациды / **антисекреторные** препараты по показаниям
- **Пиридоксин** по 10 мг в 1 таб, до 60 мг/сут
- Антигистаминные ЛС (доксиламин)
Донормил 15 мг: начать с 1/2 таб на ночь
макс доза 1/2 т утром + 1/2 т днем + 1 т на ночь



Стационарный этап: инфузионная терапия

- NaCl 0,9% или р-р Хартмана, Дисоль, Трисоль
- При необходимости - KCl
- При выявлении низких уровней Ca и Mg, сначала коррекция гипомагнеземии (2 г болюсно в течение 10-20 минут, и 1 г на 100 мл физраствора в/в капельно)
- Если Ca сыворотки остается низким – 1-2 г глюконата кальция в 50 мл 5% глюкозы в течение 10-20 минут.
- Быстрая коррекция гипонатриемии может привести центральному pontинному миелолизу
- Противопоказаны гипертонические р-ры глюкозы

Стационарный этап: противорвотные

- **Метоклопрамид** 5-10 мг в/в, в/м каждые 8 часов
- Антипсихотики из группы производных фенотиазина (прометазин, хлорпромазин), дроперидол, диазепам парентерально
- **Ондансетрон** по 8 мг в течение 15 мин каждые 12 ч в/в или инфузионно 1 мг/ч
- Преднизолон в/в по 15 - 20 мг каждые 8 ч

Стационарный этап (продолжение)

- **Тиамин** 2-3 дня (100 мг на 100 мл NaCl 0,9%, внутривенно, в течение 30-60 минут)
- Энтеральное или парентеральное питание
- **Оценить риск ВТЭО** – НМГ в профилактической дозе
- При выявлении низкого уровня ТТГ – медикаментозное лечение гипертиреоза только после подтверждения диагноза (АТ-рТТГ)

Спасибо за внимание!

Каждое непоказанное лекарство противопоказано
Е.М. Тареев



Поменьше лекарств - только совершенно
необходимые.

Лечить надо тогда,
когда нельзя не лечить.

Б.Е. Вотчал

Дифференциальный диагноз



Алгоритм лечения (Motherisk, Канада)

- **доксиламин 10 мг + пиридоксин 10 мг** (до 4 табл. в день)
- + один из: **дименгидринат** (Драмина) 50 - 100 мг каждые 4-6 ч (до 200 мг/сут) **прометазин** (Пипольфен) 5 - 10 мг каждые 6-8 ч *внутри или ректально*
- + один из: **хлорпромазин** (Аминазин) 10 - 25 мг каждые 4-6 ч *внутри или в/м* или 50-100 мг каждые 6-8 ч *ректально*; **прохлорперазин** (Метеразин) 5-10 мг каждые 6-8 ч *внутри, в/м или ректально*; **прометазин** 12.5 - 25 мг каждые 4-6 ч *внутри или в/м*; **метоклопрамид** 5-10 мг каждые 8 ч *внутри или в/м*.
- **При наличии дегидратации** начать инфузионную терапию, в/в витамины, дименгидринат в/в в дозе 50 мг (в 50 мл физ. р-ра в течение 20 мин) каждые 4-6 ч. Введение вышеперечисленных препаратов в/в (хлорпромазин, прохлорперазин, прометазин, метоклопрамид)
- Добавить **метилпреднизолон** в/в по 15 - 20 мг мг каждые 8 ч *или ондансетрон* (Зофран) по 8 мг в течение 15 мин каждые 12 ч в/в или инфузионно 1 мг/ч.