

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»**

**НУДОТА ТА БЛЮВАННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.
НАДМІРНЕ БЛЮВАННЯ ВАГІТНИХ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:	4
Список скорочень.....	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
Основні рекомендації.....	10
1. Мета та сфера застосування	11
2. Вступ та загальна епідеміологія.....	11
3. Ідентифікація та оцінка доказів.....	12
4. Визначення та діагностика НБВ або НмБВ.....	13
5. ЯКЕ ЛІКУВАННЯ ПОТРІБНО ЖІНКАМ З НБВ ТА НмБВ?	19
5.1. Початкова клінічна оцінка та першочергові дослідження при НБВ НмБВ.....	19
5.2. Догляд за жінками з НБВ або НмБВ.....	24
5.2.1. Які варіанти медикаментозної терапії доступні та ефективні для жінок з НБВ або НмБВ?	24
5.2.2. Безпека лікарських засобів для лікування НБВ або НмБВ	29
5.2.3. Побічні ефекти, які можуть виникнути при НБВ/НмБВ та як їх можна запобігти	34
6. Поточний антенатальний догляд, який необхідно запропонувати жінкам з НБВ або НмБВ після лікування	39
6.1. Оптимальні схеми регідратації для амбулаторного та стаціонарного лікування	43
6.2. Як впливає НБВ або НмБВ на якість життя жінки та сім'ї?.....	45
6.2.1. Вплив НБВ або НмБВ на життєдіяльність.....	46
6.2.2. Вплив НБВ або НмБВ на психічне здоров'я	46
7. Яке лікування слід призначати жінкам з НБВ або НмБВ, якщо стандартні заходи лікування виявилися неефективними у контролі симптомів нудоти та блювання?	48
7.1. Яку роль відіграє багатопрофільна група?	48
7.2. Коли слід розглядати можливість ентерального та парентерального харчування та які ризики для матері та плода?	53
7.3. Коли слід обговорювати питання переривання вагітності?.....	56
8. Які довгострокові наслідки НБВ або надмірного блювання вагітних?	56
8.1. Які довгострокові наслідки НБВ або НмБВ для жінок?	56
8.2. Які довгострокові наслідки НБВ та НмБВ для новонародженого?.....	57
8.3. Які рекомендації слід надати щодо наступної вагітності?.....	57
9. Рекомендації для майбутніх досліджень	58
10. Теми, що підлягають аудиту	59
11. Корисні посилання та групи підтримки	59
Список літератури.....	61
Додаток І. Пояснення настанов та рівнів доказовості.....	72
Додаток ІІ а. Шкала індивідуальної кількісної оцінки блювання та нудоти вагітних (PUQE).....	74

Додаток II б. HELP (Шкала прогнозування рівня надмірного блювання вагітних).....	75
Додаток III. Рекомендовані протиблювотні препарати та дози	77
Додаток IV. Підсумок щодо ризиків.....	78
Додаток V Алгоритми лікування НБВ або НмБВ	79
Va. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні первинної медичної допомоги для лікарів загальної практики (алгоритм див. у додатку Vb).....	80
Vb. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні первинної медичної допомоги	71
Vc. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні амбулаторної допомоги	73
Vd. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні відділення невідкладної допомоги.....	71
Vi. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні стаціонару	73
<i>Додаток VI. Резюме медикаментозних призначень²¹⁵</i>	Error! Bookmark not defined.

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Жук Світлана Іванівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології і медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, професор, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Коньков Дмитро Геннадійович	професор кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова;
Марічерета Валерія Геннадіївна	перший проректор закладу вищої освіти Одеського національного медичного університету, професор, голова експертної групи Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»;
Медведь Володимир Ісаакович	керівник відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», професор (за згодою);
Ткаченко Руслан Опанасович	професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, професор;
Кирильчук Міла Євгенівна	головний науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», секретар робочої групи (за згодою).

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Пирогова Віра Іванівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор
Потапов Валентин Олександрович	завідувач кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

в/в	- внутрішньовенно
в/м	- внутрішньом'язово
в/ч	- внутрішньочеревне введення
ВІЛ	- Вірус імунодефіциту людини
ВТЕ	- Венозний тромбоемболізм
ВШ	- Відношення шансів
ГЕР	- Гастроєзофагеальний рефлюкс
ГГТ	- Гестаційна гіпертироксинемія
ДФЦЗ	- Дослідження функції щитоподібної залози
ІМТ	- Індекс маси тіла
КН	- Клінічна настанова
МНВ	- Міжнародне нормалізоване відношення
НБВ	- Нудота та блювання під час вагітності
НмБВ	- Надмірне блювання вагітних
п/о	- пероральне введення
п/ш	- підшкірне введення
ПВП	- Полівітаміні препарати
ППХ	- Повне парентеральне харчування
ПТСР	- Посттравматичний стресовий розлад
РГ	- Робоча група
РД	- Рівень доказовості
РКД	- Рандомізоване контрольоване дослідження
сВР	- скориговане відношення ризиків
СВШ	- Сечовивідні шляхи
ССР	- Стандартизована середня різниця
ТГВ	- Тромбоз глибоких вен
ТТГ	- Тиреотропний гормон
ХГЛ	- бета-хоріонічний гонадотропін людини
ЦД	- Цукровий діабет
ЧЕГ-Ю	- Черезшкірна ендоскопічна гастроеюностомія
ЯД	- Якість доказів
НЬ	- гемоглобін
Hct	- гематокрит
EMA	- Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency)
FDA	- Управління по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration)
LFT	- дослідження біохімічних показників функції печінки (liver function tests)
MSU	- середня порція сечі (midstream urine)
MUST	- універсальна шкала оцінки недостатності харчування (Malnutrition Universal Screening Tool)
PUQE	- короткий опитувальник для конкретних захворювань
TFT	- дослідження функцій щитоподібної залози (thyroid function tests)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Нудота та блювання під час вагітності (НБВ) трапляється у 80 % вагітних жінок й характеризується різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай починаються на 5-6 тижні вагітності, можуть спричинити значні емоційні, психологічні, фізичні та фінансові витрати для жінок та їхніх родин. До 90% вагітних жінок відчують лише ранкову нудоту. Інші дослідження вказують, що приблизно від 27 % до 30 % жінок відчують позиви на блювання, тоді як блювання може спостерігатися у 28-52 % усіх вагітних. Для більшості з них достатньо превентивного лікування для запобігання переходу НБВ у тяжкий варіант патології та надмірне блювання вагітних (НмБВ), яке уражає 0,6-3,2 % вагітних жінок. На сьогодні в Україні не створений загальний доступ до статистичної інформації до випадків НБВ та НмБВ. НмБВ асоціюється з різноманітними метаболічними порушеннями (вуглеводне виснаження, зневоднення або електролітний дисбаланс), тяжкі симптоми НмБВ спричиняють серйозне психосоціальне навантаження, що призводить до депресії, тривоги та навіть до завершення вагітності. НБВ та НмБВ є одними з найчастіших показань для госпіталізації серед вагітних жінок у першому триместрі, причому типова тривалість перебування у стаціонарі становить від трьох до чотирьох днів. Існують відмінності у лікуванні жінок з проявами НБВ та НмБВ, що може призвести до нерозуміння оцінки ступеня тяжкості стану, варіантів лікування і подальшого ведення вагітності. З урахуванням викладеного вище, саме профілактика, рання діагностика, своєчасно призначене лікування та чіткий мультидисциплінарний алгоритм дій медичного персоналу при наданні допомоги вагітним із НБВ та НмБВ набувають особливого значення для зниження випадків материнської та перинатальної захворюваності в Україні.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 11.01.2024 № 62 «Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 «Про утворення та затвердження персональних складів мультидисциплінарних робочих груп з розробки галузевих стандартів медичної допомоги»».

За основу даної КН обрано клінічну настанову: *The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69)* (Консультативний документ королівського коледжу акушерів та гінекологів (RCOG), Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, Gadsby R, O'Hara M, Hodson K, Nana M; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum

(Green-top Guideline No. 69). BJOG. 2024 Feb 4. doi: 10.1111/1471-0528.17739), <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.17739?mibextid=WC7FNe>, яка за більшістю критеріїв відповідає специфіці надання медичної допомоги в Україні.

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Враховуючи те, що в обраному прототипі недостатньо розкриті питання варіантів перебігу НБВ, особливості його діагностики та лікування, члени мультидисциплінарної робочої групи прийняли рішення розширити дану настанову додатковими джерелами доказової медицини, а саме:

Identification and management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Клінічна настанова Управління охорони здоров'я штату Новий Південний Уельс (GL2022_009). (Approved By Deputy Secretary, Health System Strategy and Planning, GL2022_009 July-2022, Applies to Ministry of Health, Public Health Units, Local Health Districts, Board Governed Statutory Health Corporations, Chief Executive Governed Statutory Health Corporations, Specialty Network Governed Statutory Health Corporations https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2022_009.pdf;

Guideline for the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. Настанова Товариства акушерів Австралії та Нової Зеландії (Society of Obstetric Medicine Australian and NZ), 2019. <https://www.somanz.org/content/uploads/2020/07/NVP-EXEC-SUMMARY-1.2.20.pdf>;

Nausea and vomiting of pregnancy. Практичний бюлетень Американської колегії акушерів і гінекологів, 2018 рік (American Congress of Obstetricians and Gynecologists), https://drive.google.com/file/d/12lw9O1qK23Kla-fU8GVJIB30863nkAMR/view?usp=drive_link;

Clinical practice guideline the Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy, 2016 рік. Настанова з клінічної практики товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), https://drive.google.com/file/d/1rv5pkjzea2fWqYoOC1cRrYkRsd52I2ez/view?usp=drive_link;

Consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français : prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique, 2022 рік, Консенсус експертів коледжу французьких гінекологів і акушерів: Лікування нудоти та блювання під час вагітності та надмірного блювання вагітних (College of French Gynecologists and Obstetricians), <https://drive.google.com/file/d/1Yy-9x9oFUJb4xYUV5dWS4wi1f->

ekbqWx/view?usp=sharing та враховувати обґрунтовані думки членів РГ, а додаткові джерела використані РГ будуть оформлені окремим списком).

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. КН не скасовує індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнтка. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки та можливостей для проведення діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69)

Основні рекомендації

- Для класифікації тяжкості НБВ та НмБВ можна використовувати об'єктивний та валідований індекс нудоти та блювання, наприклад, шкала індивідуальної кількісної оцінки блювання та нудоти вагітних (PUQE) та шкала прогнозування рівня НмБВ (HELP) (Рівень доказовості (РД) С).
- Кетонурія не є показником зневоднення і не має використовуватися для оцінки ступеня тяжкості (РД А).
- Наявні дані про безпеку та ефективність протиблювотних засобів першої лінії, таких як (H1)-антигістамінні препарати, фенотіазини, які слід призначати насамперед за потреби лікування НБВ та НмБВ (Додаток III) (РД А).
- Є дані про те, що ондансетрон безпечний та ефективний. Не слід відмовлятися від його застосування як протиблювотного засобу другої лінії, якщо протиблювотні засоби першої лінії неефективні. Жінок можна заспокоїти щодо дуже невеликого збільшення абсолютного ризику розвитку орофациального розщеплення при застосуванні ондансетрону в першому триместрі, що має бути збалансовано з ризиками неналежного контролю НБВ (РД В).
- Метоклопрамід безпечний та ефективний і може застосовуватися як монотерапія або в комбінації з іншими протиблювотними препаратами (РД В).
- Через ризик розвитку екстрапірамідних ефектів метоклопрамід слід застосовувати як терапію другої лінії. Щоб мінімізувати ці ефекти, внутрішньовенне (в/в) введення доз слід здійснювати шляхом повільної болюсної ін'єкції впродовж принаймні 3 хвилин (РД С).
- Жінок слід запитати про попередні побічні реакції на протиблювотні препарати. У разі виникнення побічних реакцій слід негайно припинити прийняття препаратів.
- Найбільш відповідним засобом для повільної в/в гідратації є фізіологічний розчин (0,9% NaCl) з додатковим вмістом калію хлориду, при цьому введення має здійснюватися під щоденним контролем рівня електролітів. Рекомендовані препарати для використання інфузійної терапії наведені в Додатку II (РД С).
- У жінок, за відсутності відповіді на один протиблювотний препарат, слід застосовувати комбінації різних препаратів. Пропоновані протиблювотні препарати для використання наведені в Додатку III (РД GPP).
- Застосування тіаміну (перорально по 100 мг тричі на день або в/в як частину комплексу вітамінів групи В слід призначати всім жінкам, які госпіталізовані з блюванням або різко зниженим споживанням їжі, особливо перед введенням декстрози або парентеральним харчуванням (РД D).
- Перш ніж розглядати питання про переривання вагітності, необхідно випробувати всі терапевтичні заходи (РД С).

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженої Міністерством охорони здоров'я України, відсутні відповідні показання для застосування ондансетрону при нудоті та блюванні під час вагітності та/або надмірному блюванні вагітних. Крім того існують певні обмеження щодо застосування при вагітності, зокрема, в особливостях вказано, що застосування ондансетрону у I триместрі вагітності пов'язано з підвищеним ризиком розвитку оральних ущелин, і тому його не слід призначати при вагітності, особливо у I триместрі. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

1. Мета та сфера застосування

Існують відмінності у догляді жінок, у яких проявляється НБВ, що може призвести до нерозуміння ступеня тяжкості стану і варіантів лікування та підтримки.

Мета цієї настанови – надати оновлену інформацію про діагностику та подальше лікування НБВ та НмБВ в умовах співпраці, амбулаторного денного лікування та стаціонару, що ґрунтується на основі фактичних даних або належній клінічній практиці. Короткий опис для лікарів загальної практики наведено в Додатку Va-Vb. У настанові містяться рекомендації для багатoproфільних фахівців, які беруть участь у наданні допомоги жінкам із цими захворюваннями, включно з порадами щодо консультування та підтримки жінок до, під час та після вагітності.

У цьому документі ми використовуємо терміни «жінка» та «жіноче здоров'я». Однак важливо визнати, що не тільки жінки потребують доступу до послуг у сфері жіночого здоров'я та репродуктивної функції, для підтримки свого гінекологічного здоров'я та репродуктивного благополуччя. Тому гінекологічні та акушерські послуги та надання медичної допомоги мають бути належними, інклюзивними та враховувати потреби тих осіб, гендерна ідентичність яких не відповідає статі, присвоєній їм при народженні.

2. Вступ та загальна епідеміологія

НБВ травпляється у 90% вагітних жінок¹ і є одним з найчастіших показань для госпіталізації серед вагітних жінок, причому типова тривалість перебування у стаціонарі становить від трьох до чотирьох днів. За оцінками, щорічні витрати Національної служби охорони здоров'я, пов'язані з НБВ, становлять до 62 млн фунтів стерлінгів через госпіталізації, візити до лікарів загальної практики та виклики швидкої допомоги.¹⁻⁴ НБВ визначається як симптом нудоти та/або блювання у період вагітності, коли він проявляється до 16 тижня вагітності за відсутності інших причин цього. У ненаукових засобах масової інформації для

позначення НБВ часто використовується термін «ранкова нудота», який не тільки неточний (оскільки симптоми проявляться як до, так і після полудня), а й сприймається хворими як спрощення стану.⁵

НмБВ - це тяжка форма НБВ, яка вражає від 0,3 до 3,6% вагітних жінок, що погіршує якість життя та здатність нормально їсти та пити. Зареєстровані показники рецидивів варіюють від 15,2% у реєстровому дослідженні норвезьких лікарень до 89% при самостійній діагностиці.⁶⁻⁹ У популяційній когорті вагітних з використанням медичних записів поширеність клінічно зареєстрованого НБВ/НмБВ становила 9,1%: 2,1% були госпіталізовані, 3,4% отримували протиблювотні засоби лише в первинній медичній допомозі, а 3,6% мали лише зареєстровані діагнози.¹⁰ Таким чином, ймовірно, що використання визначення, яке робить більший акцент на суб'єктивних критеріях, орієнтованих на пацієнтку (див. розділ 5 нижче), призведе до збільшення зареєстрованих показників захворюваності.

Нещодавно було з'ясовано, що основний механізм НБВ та НмБВ пов'язаний з підвищеною чутливістю до блювання. Фактор диференціювання гормону росту-15 (GDF15). GDF15 викликав втрату апетиту, відразу до смаку, нудоту, блювоту та втрату ваги. Варіації гена GDF15 як у родинах, так і у неспоріднених осіб пов'язані з НБВ. Як бета-хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), так й GDF15 утворюються, коли гени в плаценті активуються, а циркулюючі рівні досягають піку в першій половині вагітності, але жодних генетичних варіантів ХГЛ не виявлено (навіть у дуже великих дослідженнях), пов'язані з НБВ. Вищі циркулюючі рівні GDF15, а не ХГЛ, був виявлений у госпіталізованих пацієнток з НмБВ, пацієнток, які приймали препарати для лікування НБВ, й пацієнток із блюванням у 2-му триместрі.¹¹ Таким чином, підвищення ХГЛ навряд чи є причиною НБВ.¹¹ Останнім часом генетичні варіанти, пов'язані з експресією фактора диференціювання росту-15 (GDF15), у сімей з НБВ, були визначені як найвищий генетичний фактор ризику НБВ¹² та пов'язані з рецидивами у період наступної вагітності.¹³

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: Консорціум опублікував дані, які свідчать про те, що ймовірність успадкування становить 73% (57-84%) для виникнення, 51% (36-63%) для тривалості та 53% (38-65%) для тяжкості НБВ¹⁹⁹.

3. Ідентифікація та оцінка доказів

Пошук у Кокранівській бібліотеці та електронних базах даних (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE та PubMed) проводився за відповідними термінами медичних предметних рубрик, включно з усіма підзаголовками та синонімами, у поєднанні з пошуком за ключовими словами, обмежувався людьми та англійською мовою; пошукові терміни включали «гіперемезис», «нудота та блювання», «вагітність*», «ранкова нудота» та «гіперемезис вагітних» (надмірне блювання та нудоту протягом всієї вагітності). Пошук був обмежений статтями,

опублікованими в період з 2015 року до липня 2023. Повна стратегія пошуку доступна для перегляду в Інтернеті як допоміжна інформація.

Цю настанову було розроблено з використанням стандартної методології для Настанов Green-top.¹⁴ Рекомендації, за можливості, ґрунтуються на наявних доказах. За відсутності опублікованих доказів рекомендації були позначені як «принципи належної практики». Додаткову інформацію щодо оцінки доказів та класифікації рекомендацій можна знайти у Додатку I.

4. Визначення та діагностика НБВ або НмБВ

Рекомендація	Якість доказів (ЯД)	Рівень доказовості (РД)	Обґрунтування рекомендації
НБВ діагностується, якщо початок симптомів припадає на період до 16 тижня вагітності та виключені інші причини нудоти та блювання.	2 -	D	Початок НБВ відбувається у I триместрі, якщо поява симптомів відбувається після 16 тижнів, слід шукати інші причини.
НБВ може бути діагностовано, якщо поява симптомів відбувається на ранніх термінах вагітності, нудота та/або блювання настільки тяжкі, що спричиняють нездатність нормально їсти та пити, сильно обмежують повсякденну діяльність. Ознаки зневоднення сприяють встановленню діагнозу.	2 -	D	Визначення НБВ було узгоджено міжнародним консенсусом в опублікованій літературі.
Для класифікації тяжкості НБВ можна використовувати об'єктивний і валідований індекс НБВ, наприклад, шкала індивідуальної кількісної оцінки НБВ (PUQE) та шкала прогнозування рівня НмБВ (HELP).	2+	C	PUQE - це валідований опитувальник для об'єктивної оцінки тяжкості НБВ легкого або середнього ступеня. HELP - це валідований опитувальник для визначення ступеня тяжкості всіх проявів НБВ, включно з НмБВ.
Лікарям слід ознайомитися з особливостями анамнезу, огляду та обстеження, які дозволяють оцінити НБВ, а також контролювати ступінь їх тяжкості.	4	D	Ретельний збір анамнезу, огляд та дослідження забезпечують точну оцінку ступеня тяжкості та виключення інших причин.
Кетонурія не є показником зневоднення в період вагітності та не має використовуватися для оцінки ступеня тяжкості.	1++	A	Кетонурія не пов'язана з НБВ або його тяжкістю.

НБВ зазвичай починається у період з четвертого до сьомого тижня вагітності, досягає максимальної вираженості приблизно на дев'ятому тижні та

проходить до 20-го тижня у 90% жінок¹⁵. (РД 2–).

У процесі міжнародного консенсусу за участю багатьох зацікавлених сторін було розроблено визначення НБВ, що допомагає у клінічній діагностиці. Віндзорське визначення¹⁷ описує НБВ як нудоту і блювання, одна з яких тяжка, починається на ранніх термінах вагітності (до 16 тижня вагітності), спричиняє нездатність нормально їсти та пити, а також сильно обмежує повсякденну діяльність. Ознаки зневоднення сприяють встановленню діагнозу. Це визначення являє собою перехід від історично сформованої залежності від об'єктивних показників, таких як зниження маси тіла та електролітний дисбаланс, до суб'єктивних критеріїв, орієнтованих на пацієнтку, що може призвести до покращення розпізнавання та діагностики НБВ¹⁶. (РД 2–).

Індекс Родса^{17,18} був спочатку валідований для вимірювання нудоти та блювання у пацієнок, які отримують хіміотерапію, включно з оцінкою фізичних симптомів та пов'язаного з ними стресу, але згодом його почали використовувати для НБВ. У межах програми Motherisk²⁰, консультативній мережі при НБВ в Канаді, було розроблено коротший опитувальник для конкретних захворювань (PUQE), який тісно корелює з індексом Родса та оцінює симптоми за попередні 12 годин.²⁰ Опитувальник PUQE було модифіковано, щоб включити профіль симптомів за попередні 24 години, включно з оцінкою загального самопочуття, яка корелювала зі станом гідратації, і далі впродовж першого триместру вагітності.^{21,22} Опитувальник PUQE можна використовувати для визначення ступеня тяжкості НБВ: легкого, середнього чи важкого (Додаток II). (РД 2+) Опитувальник PUQE також можна використовувати для оцінки ефекту лікування при НБВ легкого або середнього ступеня, але він не підходить при НБВ важкого ступеня.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: НмБВ призводить до значного зменшення перорального споживання та втрати ваги щонайменше на 5 % порівняно з періодом до вагітності, з або без зневоднення та/або електролітних порушень. За визначенням цей стан вважається тяжким¹⁹⁹.

Опитувальник HELP було розроблено та затверджено Науково-дослідним фондом вивчення та лікування гіперемезису в США²³ для кількісної оцінки симптомів НмБВ в балах, які можна проаналізувати в динаміці для відстеження перебігу захворювання та відповіді на лікування. Опитувальник доступний у вигляді онлайн-калькулятора (<https://www.hyperemesis.org/tools/help-score/>) та застосунку для смартфона. Опитувальник HELP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815331/figure/FI13091997-1/?report=objectonly>) можна використовувати для відстеження прогресу лікування у жінок з НБВ важкого ступеня. (РД 2+)

НБВ на НмБВ пов'язані з гіпонатріємією, гіпокаліємією, низьким рівнем сечовини у сироватці, підвищеним гематокритом та кетонурією з метаболічним гіпохлоремічним алкалозом. За важкого ступеня може розвинутися метаболічний ацидоз. У двох третин жінок з НмБВ можуть бути виявлені відхилення від норми

у дослідженнях функцій щитоподібної залози (на основі структурної схожості між тиреотропним гормоном (ТТГ) та ХГЛ з біохімічним тиреотоксикозом, а також підвищеними рівнями вільного тироксину з пригніченим рівнем ТТГ або без нього. Ці пацієнтки рідко мають антитиреоїдні антитіла та клінічно перебувають в еутиреоїдному стані. Біохімічний тиреотоксикоз минає у міру зменшення НмБВ, тому проводити лікування антитиреоїдними препаратами немає потреби²⁴. Підвищений рівень Т4 та низький рівень ТТГ не потребують лікування в очевидних випадках НБВ/НмБВ, коли причина чітко встановлена та спостерігається ефект від лікування. (РД 2-)

До 40% жінок з НмБВ²⁵ мають відхилення від норми біохімічних показників функції печінки, найбільш ймовірним відхиленням є підвищення рівня трансаміназ. Може спостерігатися незначне підвищення рівнів як білірубіну, так і амілази. Ці відхилення від норми зменшуються у міру того, як минає НмБВ. (РД 3).

Кетонурія не є показником зневоднення та не пов'язана з тяжкістю НБВ.^{26,27} (РД 1++)

Клінічна оцінка, як зазначено в таблиці 1, або використання опитувальників HELP чи PUQE, є кращими показниками ступеня тяжкості. Оцінка рівня кетонових тіл у сечі може ввести в оману при клінічній оцінці статусу гідратації та харчування, її слід уникати під час оцінки або моніторингу НБВ та НмБВ.

Таблиця 1. Особливості анамнезу, огляду та досліджень, що допомагають встановити діагноз та виключити інші причини сильної нудоти та блювання у період вагітності

Анамнез

- НБВ/НмБВ в анамнезі
- Кількісна оцінка тяжкості за допомогою опитувальників PUQE/HELP: нудота, блювання, пtiалізм (надмірне слиновиділення), відхаркування, зниження маси тіла, непереносимість їжі та рідини, вплив на якість життя та здатність виконувати повсякденну діяльність
- Отримання інформації про самооцінку статусу харчування чи раптового зниження маси тіла
- Отримання інформації про супутні захворювання, перебіг яких може ускладнюватися відсутністю перорального прийому необхідних лікарських засобів, наприклад, епілепсія, цукровий діабет, ВІЛ, психічні захворювання та гіпофункція надниркових залоз.
- Відповідний хірургічний анамнез, наприклад, операції на шлунку.
- Анамнез для виключення інших причин:
 - біль у животі
 - симптоми з боку сечовивідних шляхів
 - інфекція
 - медикаментозний анамнез (рецептурні та/або рекреаційні препарати)
 - хронічна інфекція *Helicobacter pylori*

Обстеження

- Температура тіла
- Частота серцевих скорочень (тахікардія при зневодненні)

- Артеріальний тиск (артеріальна гіпотензія при зневодненні)
- Сатурація
- Частота дихання (тахіпноє при зневодненні)
- Огляд живота
- Маса тіла
- Ознаки зневоднення, такі як запалі очі, сухість губ і ротової порожнини, олігурія або анурія, тахікардія та артеріальна гіпотензія
- Ознаки недостатнього харчування чи раптового зниження маси тіла (>5% від маси тіла до вагітності), зменшення м'язової маси (обвід м'язів у середній третині плеча)
- Неврологічні симптоми, такі як сплутаність свідомості, ністагм або атаксія, які можуть вказувати на енцефалопатію Верніке

Лабораторні та інструментальні дані

- Аналіз сечі: нітриди можуть вказувати на інфекцію. Наявність чи відсутність кетонурії в період вагітності не є показником зневоднення. Аналіз сечі на кетони не використовується при лікуванні НБВ або НМБВ та може вводити в оману.
- Середня порція сечі (MSU), якщо тест-смужка показує ознаки інфекції сечовивідних шляхів
- Сечовина та електроліти: (для контролю за внутрішньовенним введенням рідини та поповнення електролітів)
 - гіпокаліємія/гіперкаліємія
 - гіпонатріємія
 - хронічне захворювання нирок
 - високий рівень креатиніну/сечовини (гостре ураження нирок) через зневоднення
- Розгорнутий аналіз крові:
 - інфекція
 - анемія
 - підвищений рівень гемоглобіну та гематокриту
- Рівень глюкози у крові:
 - діагностування цукрового діабету
 - виключення діабетичного кетоацидозу у хворих на цукровий діабет
- УЗД: оцінка на предмет життєздатності внутрішньоматкової вагітності, наявність багатоплідної вагітності або трофобластичної хвороби
- У рефрактерних випадках або за наявності випадків госпіталізації в анамнезі, провести перевірку:
 - дослідження функцій щитоподібної залози: гіпотиреоз/гіпертиреоз
 - дослідження біохімічних показників функції: виключити інші захворювання печінки, такі як гепатит або жовчнокам'яна хвороба, контроль недостатнього харчування
 - кальцій та фосфат
 - амілаза: виключити панкреатит
 - газовий склад артеріальної крові: виключити метаболічні порушення для контролю ступеня тяжкості

Недостатнє харчування можна оцінити за допомогою антропометричних показників, таких як обвід м'язів у середній третині плеча та валідовані форми скринінгу харчування, наприклад, універсальна шкала оцінки недостатності харчування (MUST), яку можна адаптувати для вагітності.²⁸⁻³³

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

У пацієнток з нетиповими симптомами, ознаками або відповідним анамнезом можуть знадобитися додаткові дослідження. Диференціальні діагнози нудоти та блювання під час вагітності різноманітні й охоплюють будь-який розлад, який може спричинити ці симптоми. Такі симптоми, як біль у животі, гарячка, головний біль і ригідність шиї, не є ознаками НБВ або НмБВ і свідчать про альтернативний діагноз¹⁹⁹.

Диференціальна діагностика нудоти і блювання під час вагітності¹⁹⁹

Клас хвороб	Поширеніші хвороби	Менш поширені хвороби
Шлунково-кишкові захворювання	Інфекційний гастроентерит Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Інфекція <i>Helicobacter pylori</i>	Інфекційний гепатит Панкреатит Захворювання жовчних шляхів Виразкова хвороба Непрохідність кишечника Гастропарез Апендицит Перитоніт
Захворювання сечостатевої системи	Інфекція сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	Перекрут яєчника Нефролітіаз
Захворювання обміну речовин/токсичні ефекти	Лікарські препарати, зокрема вітаміни для вагітних	Вживання канабіноїдів чи інших заборонених наркотиків та/або синдром абстиненції Діабетичний кетоацидоз Хвороба Аддісона Тиреотоксикоз Неінфекційний гепатит Гіперкальціємія Розлади харчування
Захворювання центральної нервової системи	Мігрень	Інфекція Пухлини Підвищений внутрішньочерепний тиск Патологія вестибулярного апарату: лабіринтит, хвороба Мен'єра

Більшість пацієнток із НБВ не потребують лабораторного обстеження, але у пацієнток з тяжкими або помірними ознаками НБВ лабораторне обстеження може допомогти встановити диференційний діагноз НБВ та оцінити тяжкість стану. Загальні відхилення лабораторних показників при НмБВ охоплюють підвищення рівня печінкових ферментів (зазвичай менш ніж 300 Од/л), сироваткового білірубину (менш ніж 4 мг/дл) і концентрації амілази або ліпази в сироватці крові (до п'яти разів вище за норму). Первинний гепатит

як причина НБВ призводить до підвищення рівня печінкових ферментів, концентрація білірубину зазвичай також значно підвищується. Гострий панкреатит може спричинити блювання та підвищення концентрації амілази, але концентрація амілази в сироватці зазвичай у 5-10 разів перевищує підвищення, пов'язане з нудотою та блюванням під час вагітності. Гіпохлоремічний метаболічний алкалоз може спостерігатися в результаті тяжкого блювання будь-якої причини. Виразку шлунка слід розглядати у пацієнток зі рефрактерним НмБВ, які не відповідають на стандартну терапію, тому слід розглянути можливість проведення аналізу на інфекцію *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) Лікування антибіотиками та антагоністами H_2 -рецепторів є безпечним під час вагітності. Серед багатьох досліджень, які порівнювали концентрації нетиреоїдних гормонів у жінок із блюванням та без нього, було виявлено зв'язок лише з ХГЛ та естрадіолом. Нездатність деяких досліджень продемонструвати зв'язок нудоти та блювання під час вагітності з ХГЛ може бути пов'язана з різною біологічною активністю різних ізоформ ХГЛ, а також з різною чутливістю окремої жінки до будь-якого еметогенного стимулу. Ступінь стимуляції ХГЛ може змінюватися плацентарними станами, які збільшують його концентрацію (наприклад, багатоплідна вагітність або молярна вагітність), а також взаємодією гормон-рецептор, що змінює дію гормону²⁰¹.

Жінки з НмБВ часто мають гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіпохлоремію, гіпомагніємію та низький рівень сечовини в сироватці крові з метаболічним гіпохлоремічним алкалозом. Якщо вона тяжка, може розвинути метаболічна ацидемія. Підвищення рівня креатиніну сироватки (>70 мкмоль/л) свідчить про значне зневоднення. Може розвинути кетоацидоз голодування, що призводить до значного метаболічного порушення.

- У пацієнток, які не потребують госпіталізації або лікування в/в розчинами, рівні електролітів слід повторно вимірювати, лише якщо їхній стан погіршується.
- У жінок, які потребують повторних введень в/в розчинів або госпіталізації, рівень електролітів слід вимірювати щодня або рідше, якщо їхній стан стабільний після початку терапії.
- Жінкам з цукровим діабетом або іншими серйозними захворюваннями потребують частішого контролю рівня електролітів (принаймні щодня).
- Рівні печінкових ферментів підвищені у 15-50% пацієнток з НмБВ, але здебільшого менше ніж у чотири рази перевищують верхню межу норми.
- Дисфункція печінки найчастіше проявляється легким або помірним підвищенням рівнів трансаміназ (>2-3 рази від місцевого діапазону норми для вагітності), однак також може спостерігатися підвищення рівня білірубину, хоча й рідше.
- Дисфункція печінки здебільшого швидко усувається з покращенням симптомів НБВ. Якщо активність печінкових ферментів у 4 рази перевищує верхню межу норми, слід розглянути можливість проведення подальших досліджень.

Якщо виявлено порушення функції щитоподібної залози, подальше обстеження щитоподібної залози слід проводити з урахуванням клінічного розгляду альтернативних причин. Лікування ГТТ, пов'язаної з НБВ, є лише підтримувальним за допомогою відповідного лікування НБВ. Усі поточні настанови погоджуються з тим, що антитиреоїдні препарати не показані, оскільки ГТТ є самообмежувальним захворюванням і не впливає конкретно на стан матері чи вагітності/плода. ДФЩЗ можна повторно виконати після усунення НБВ або приблизно на 16-20 тижні вагітності, щоб підтвердити, що рівень ТТГ повернувся до норми. Пригнічення ТТГ, що зберігається після 20 тижня вагітності, може вказувати на іншу причину гіпертиреозу, яка потребує дослідження¹⁹⁹.

УЗД призначене для швидкого і легкого виключення можливої причини НБВ, а саме багатоплідної вагітності або міхурового занеску¹⁹³. Консенсусом експертів запропоновано визначати неускладнену нудоту та блювання вагітних як НБВ, якщо: зниження маси тіла <5%; немає клінічних проявів зневоднення; та бал за шкалою PUQE ≤ 6. Клінічними ознаками зневоднення є: сильна спрага; поява шкірних складок; ортостатична артеріальна гіпотензія з подальшою гіпотензією у положенні лежачи з компенсаторною рефлексорною тахікардією; гіповолемічний шок, у випадку втрати рідини понад 30%; спадання поверхневих вен, зокрема зовнішньої яремної вени у положенні лежачи; олігурія з підвищенням концентрації сечі; сухість шкіри, насамперед у ділянці пахв¹⁹³. У разі збереження та/або погіршення симптомів після належного лікування слід доповнити обстеження визначенням рівня трансаміназ та ліпази, проведенням УЗД органів черевної порожнини, підрахунком лейкоцитів, а також визначенням рівня СРБ, ТТГ та Т4 задля проведення диференційного діагнозу. Лікарям слід враховувати, що НБВ часто супроводжується змінами у результатах функціональних тестів печінки та щитовидної залози. (низький рівень ТТГ обумовлений структурною подібністю бета-ХГЛ та ТТГ – транзиторий гестаційний тиреотоксикоз). За відсутності істинної Базедової хвороби, виявленої при клінічному обстеженні за наявності зоба та ознак тиреотоксикозу, показання до призначення синтетичних антитиреоїдних препаратів пацієнткам, у яких результати біологічних досліджень сумісні з простим транзиторийним гестаційним гіпертиреозом, відсутні²⁰³.

5. ЯКЕ ЛІКУВАННЯ ПОТРІБНО ЖІНКАМ З НБВ ТА НмБВ?

5.1. Початкова клінічна оцінка та першочергові дослідження при НБВ НмБВ

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Жінкам з легкою формою РТВ слід надавати допомогу за місцем проживання із застосуванням протиблювотних препаратів.	D	4	Оскільки більшості жінок з РТВ потрібні тільки пероральні або в/м протиблювотні препарати, доцільно проводити лікування за

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
			місцем проживання/у пунктах надання первинної медичної допомоги, щоб уникнути непотрібних госпіталізацій та порушення життя жінки. ³⁵
Якщо лікування за місцем проживання/у пунктах надання первинної медичної допомоги виявилось неефективним, слід проводити амбулаторне денне лікування.	С	2+	Якщо жінка не переносить пероральні протиблювотні препарати або не може пити рідини, доцільним є амбулаторне денне лікування.
<p>Стаціонарне лікування слід розглянути за наявності принаймні однієї зі складових:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Безперервна нудота та блювання та неможливість їх припинити прийомом пероральних протиблювотних препаратів • Безперервна нудота та блювання, пов'язані з клінічним зневодненням або зниженням маси тіла (більше 5% від маси тіла), попри прийом пероральних протиблювотних препаратів • Підтвердження або підозра на супутнє захворювання (наприклад, інфекція СВШ та непереносимість пероральних антибіотиків). • Супутні захворювання (епілепсія, ЦД, психічні розлади, хворобв Аддісона, ВІЛ, за яких симптоми та непереносимість перорального прийому їжі та лікарських засобів можуть спричинити додаткові ускладнення. 	GPP	4	Жінкам з рецидивними/поточними РТВ/НБВ, попри адекватне амбулаторне денне лікування, слід проводити лікування як в умовах стаціонару через супутні ускладнення, особливо при електролітному дисбалансі та недостатності харчування.
Якщо потрібно стаціонарне лікування, слід запланувати проведення УЗД для підтвердження життєздатності плода та терміну вагітності, а також провести оцінку на наявність багатоплідної вагітності або трофобластичної хвороби. Якщо немає інших медичних причин для термінового проведення УЗД, його можна запланувати на найближчий наступний прийом.	GPP	4	Трофобластична хвороба та багатоплідна вагітність пов'язані з підвищеним ризиком НБВ, але не впливають на початкову допомогу.

Жінкам із нудотою та блюванням, але без зневоднення, можна надавати допомогу за місцем проживання за допомогою протиблювотних препаратів,

заспокоєння, пероральної гідратації та рекомендацій щодо харчування. На території обслуговування, де надаються послуги «невідкладне лікування вдома» або «лікарня вдома» для забезпечення в/в лікування в домашніх умовах, ці послуги можна використовувати для в/в регідратації в домашніх умовах для жінок, у яких не вдається підтримувати рівень гідратації перорально, але які не мають супутніх захворювань або ускладнень. У жінок може бути небажання приймати, а у не вузькопрофільних лікарів - призначати медикаментозні засоби лікування через побоювання з приводу тератогенного ризику.^{35,36} Жінкам слід пояснити, що користь застосування протиблювотних препаратів перевищує ризику, і що абсолютний ризик невеликий. Таким чином, протиблювотні засоби є доцільними та повинні бути запропоновані (див. розділ 6.2.2).³⁷ (РД 4)

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

Немедикаментозні методи впливу можуть розглядатись як перша лінія впливу на прояви НБВ. Втомлюваність може посилити НБВ, а потреба у сні зростає на ранніх термінах вагітності. Медичним працівникам доцільно ліберально ставитися до надання вагітним рекомендацій щодо збільшення часу відпочинку та відпустки з роботи. Зрештою, така політика має скоротити кількість днів, втрачених на роботі. Заручення підтримкою та розумінням близьких друзів і родини, а також підтримувальне консультування можуть бути корисними для жінки, яка страждає на НБВ²⁰². Жінкам, які звертались з приводу НБВ, було рекомендовано припинити прийом залізовмісних полівітамінних препаратів (ПВП) у першому триместрі, оскільки додаткове залізо в цей час не потрібне, та замінити їх на фолієву кислоту або жувальні вітаміни для дорослих або дітей. Під час подальшого спостереження учасники повідомили про значуще зменшення симптомів НБВ протягом кількох днів після припинення ПВП. Слід також бути обережними з дозами окремих вітамінів, які перевищують фармакологічні, зважаючи на брак даних щодо їх безпеки для плода. Важливо підтримувати прийом фолієвої кислоти²⁰².

Рекомендації стосовно зміни харчування: розділення твердої та рідкої їжі; часті прийоми їжі невеликими порціями, що складаються з м'якої їжі, уникати жирної їжі, такої як картопляні чіпси; уникати вживання холодних, терпких або солодких напоїв. Білок може краще переноситися порівняно з жирами та вуглеводами. Жінки здебільшого змінюють свою дієту, щоб мінімізувати симптоми; їх слід заохочувати їсти коли вони можуть, щоб підтримувати харчування та гідратацію. Стандартні рекомендації охоплюють вживання частіше, вживання їжі невеликими порціями з низьким вмістом жирів. Іншою порадою було уникати сенсорних подразників, особливо сильних запахів. Жінки переважно змінюють свої харчові звички на часті прийоми їжі невеликими порціями, щоб переносити НБВ. Немає жодних доказів того, що короткострокові порушення дієти на перших тижнях вагітності мають довгострокові наслідки для результату вагітності. Жінкам слід порадити їсти будь-яку безпечну для вагітності їжу, яка їм подобається¹⁹². 6 досліджень, які порівнювали акупунктуру з плацебо, не виявили загального значущого зменшення

симптомів у жінок. В малайзійському дослідженні порівняли дві групи з 60 жінок, які були госпіталізовані з приводу помірної НБВ та були рандомізовані для носіння акупресурних браслетів або браслетів плацебо мінімум 12 годин на добу протягом трьох днів. Це дослідження показало значуще покращення оцінки PUQE-24 на 3-й день у пацієнок, рандомізованих у групу лікування (середнє \pm стандартне відхилення: $4,40 \pm 0,63$ проти $7,10 \pm 1,61$, $p < 0,001$). Автори підкреслили важливість носіння акупресурного браслета протягом мінімум 12 годин на добу. Цікаво, що більший відсоток групи плацебо були задоволені лікуванням (85%), ніж група лікування (72%, $p < 0,8$)¹⁹⁹.

Ефективність ароматерапії (використання ефірних олій) у лікуванні НБВ вивчалася у двох рандомізованих дослідженнях. Ці дослідження характеризуються багатьма недоліками (неоднорідні популяції, різні протоколи ароматерапії). Включені у дослідження пацієнтки мали легку форму НБВ. Було виявлено зменшення випадків нудоти, блювання та відрижки за шкалою Родса до та після лікування в групі ароматерапії, однак не проводили порівняння цього покращення з групою звичайного лікування. Отже, невідомо, чи вплинула ароматерапія на зменшення НБВ, чи це було пов'язано з природним перебігом захворювання. На додаток, дані щодо безпеки застосування ефірних олій недостатньо обґрунтовані, референс-центр ідентифікації та контролю речовин з тератогенними властивостями (CRAT) рекомендує не використовувати їх з терапевтичною метою за відсутності даних щодо користі та ризиків²⁰⁰.

У канадському рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), у якому порівнювали жінок з НБВ (бал за шкалою PUQE - 13 та вище), які приймали протиблювотні препарати до вагітності або до появи симптомів, з жінками, які не отримували протиблювотних препаратів, повідомлялося про меншу частоту рецидивів НБВ у групі, в якій пацієнтки приймали протиблювотні препарати профілактично. У групі профілактичного застосування спостерігалася значне покращення балів за шкалою PUQE щодо тяжкості НБВ порівняно з попередньою вагітністю. Пацієнткам, у яких була НБВ тяжкого ступеня в період попередньої вагітності, може бути корисно почати зміни в харчуванні та способі життя, наприклад, організувати догляд за дитиною, щоб полегшити відпочинок, перейти на харчування «часто та потроху», а також почати прийом протиблювотних препаратів до або відразу після появи симптомів у період наступної вагітності (Рівень доказовості 2++). РКД за участю жінок, у яких раніше був НБВ, продемонструвало, що профілактичне застосування протиблювотних препаратів приводило до меншої кількості жінок з НБВ від середнього до тяжкого ступеня. (Рівень доказовості 2++)²⁰³

Якщо жінка не переносить пероральні протиблювотні препарати або рідини, то доцільно запропонувати амбулаторне денне лікування, яке передбачає в/в введення рідин, вітамінів (особливо В₁ - **тіаміну**),^{38,39} призначення протиблювотних препаратів шляхом парентерального введення. Запаси **тіаміну** в організмі раніше здорової людини можуть швидко виснажитися та спричиняти

симптоми тахікардії, слабкості та зниження глибоких сухожильних рефлексів протягом одного тижня без прийому їжі³⁹. Різні схеми регідратації показали свою ефективність^{40,41}. РКД за участю 98 жінок показало, що амбулаторне денне лікування з в/в введенням рідин та поступове збільшення протиблювотної терапії порівняно зі стаціонарним лікуванням було прийнятним для жінок і привело до скорочення кількості днів перебування у стаціонарі.⁴² У дослідженні за участю 428 жінок, які в умовах амбулаторного денного лікування отримували терапію метоклопрамідом (підшкірно (п/ш)), полегшення симптомів наставало у 89,3%⁴¹. У жінок, у яких терапії метоклопрамідом (п/ш) виявилася неефективною (10,7%), середній бал за шкалою PUQE на початку лікування в денному амбулаторному стаціонарі був вищим, ніж у жінок з успішним лікуванням ($10,0 \pm 3,0$ порівняно з $7,6 \pm 2,8$ відповідно, $P < 0,001$). Крім того, вони частіше мали оцінку 13 або вище за шкалою PUQE, терапію метоклопрамідом (п/ш) розпочинали на більш ранніх термінах вагітності ($9,7 \pm 2,9$ тижня в порівнянні з $11,4 \pm 3,2$ тижня, $P = 0,005$) і частіше потребували в/в гідратації (91,3% проти 65,2%, $P < 0,001$). Крім терапії метоклопрамідом (п/ш) жінки отримували ад'ювантну терапію в домашніх умовах: в/в гідратація, п/ш введення ондансетрону, блокатори гістамінових рецепторів 2-го типу та повне парентеральне харчування. Амбулаторне денне лікування успішно та безпечно організоване у відділеннях та пов'язане з високим ступенем задоволеності пацієнток.⁴³ (РД 2+).

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

РКД продемонструвало, що амбулаторне лікування НБВ в денному стаціонарі з подальшим переходом до в/в введення розчинів і протиблювотної терапії знизило частоту госпіталізації і було задовільним для жінок, які брали участь у програмі. Подальший аналіз корисності витрат підтвердив економічну ефективність організації денного стаціонару в порівнянні зі стаціонарним лікуванням. За відсутності доступу до амбулаторних закладів денного стаціонару та лікарняних послуг вдома необхідно розглянути альтернативні варіанти надання допомоги. Вони можуть охоплювати надання парентеральної регідратаційної терапії та/або протиблювотних засобів у: відділеннях невідкладної допомоги місцевої лікарні; центрах сімейної медицини/медичних закладах на місцевому рівні з відповідними приміщеннями; приватними центрами; закладами денного стаціонару, які не призначені для вагітних. Усі ці заклади повинні прагнути забезпечити лікування в комплексному, чуйному середовищі з порадами клініциста, який має досвід лікування НБВ. Під час амбулаторного лікування жінкам потрібен регулярний огляд, принаймні кожні 1-2 тижні, їх провідним клініцистом для забезпечення відповідного титрування терапії. Жінкам із тяжкою НБВ лікування на місцевому рівні може бути недостатньо, і може знадобитися госпіталізація (РД 2). НБВ є основною причиною госпіталізації вагітних у першій половині вагітності. Визначено три фактори, які передбачають повторну госпіталізацію: гестаційний вік < 9 тижнів, тривалість госпіталізації понад 2 дні та НБВ під час попередньої вагітності.¹⁹⁹

5.2. Догляд за жінками з НБВ або НмБВ

5.2.1. Які варіанти медикаментозної терапії доступні та ефективні для жінок з НБВ або НмБВ?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
У жінок, за відсутності відповіді на один протиблювотний препарат, слід застосовувати комбінації різних препаратів. Пропоновані протиблювотні препарати для використання наведені в Додатку III.	4	GPP	Різні класи препаратів мають різні механізми дії та діють синергетично, тому у жінок, у яких відсутня відповідь на монотерапію, слід застосовувати комбінації протиблювотних препаратів. Деяким жінкам може знадобитися комбінація двох або більше препаратів із варіантів першої та другої лінії (див. додаток III).
Комбінація доксиламіну та піридоксину (вітамін B ₆) з відстроченим вивільненням є єдиним ліцензованим методом лікування НБВ та НмБВ, тому може використовуватися як терапія першої лінії при лікуванні НБВ легкого або помірного ступеня, яке потребує лікування.	2++	B	Повідомлялося про більше значне покращення оцінки за шкалою PUQE від вихідного рівня до 15-го дня та покращення загального самопочуття порівняно з плацебо. ⁴⁴
Для жінок зі стійким або тяжким НмБВ парентеральний, черезшкірний або ректальний шлях введення може бути необхідний і ефективніший, ніж пероральне застосування.	2-	D	
Кортикостероїди слід призначати тільки в тих випадках, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними та застосовувати у комбінації з протиблювотними препаратами.	1+	A	Результати систематичного огляду вказують на сприятливий вплив стероїдів ⁴⁵ .

Лікарям слід використовувати протиблювотні препарати, з якими вони знайомі, і використовувати препарати з різних класів, якщо перший препарат не ефективний або ефективний лише частково. Багатьом жінкам знадобиться комбінація двох або більше протиблювотних препаратів.⁴⁶

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: Хоча НБВ є поширеним явищем, не всі жінки звертаються по допомогу. 42,2% жінок, які повідомили про нудоту, звернулися по допомогу до лікаря, тоді як з 201 жінки, які повідомили про повторне блювання, по допомогу звернулися 78,6%. Серед цих жінок 17,9% використовували «звичайні лікарські засоби», а 8,3% використовували лікарські трави. У нещодавньому дослідженні лише 39% жінок використовували будь-яке

лікування НБВ, з яких 15% використовували фармакотерапію, причому більшість використовували безрецептурні методи лікування, такі як вітамін В6, імбир та «природні засоби». Більшість (65%) повідомили, що їм не пропонували і вони не зверталися по лікування НБВ. У всіх випадках раціональна оцінка ризику для матері та плода, зокрема тератогенезу, повинна бути визначена на основі обставин жінки.¹⁹⁹

Комбінація доксиламіну та піридоксину (вітамін В₆) уповільненого вивільнення під назвою Xonvea™ є єдиним ліцензованим методом лікування НБВ та НмБВ у Великій Британії.⁴⁴ Препарат з відстроченим вивільненням, що містить 10 мг доксиламіну сукцинату та 10 мг піридоксину гідрохлориду, доступний у Канаді з 1979 року та з 2013 року в США. У рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні за участю 256 жінок комбінація доксиламіну та піридоксину забезпечила більш значне покращення балу за шкалою PUQE від вихідного рівня до 15-го дня порівняно з плацебо (середня різниця - 0,90, 95% ДІ -1,55 – -0,25; $P = 0,006$). Крім того, при активному лікуванні спостерігалось збільшення оцінки загального самопочуття (+1,0, $P = 0,005$). Попри відсутність високоякісних доказів того, що препарати з відстроченим вивільненням є ефективнішими, ніж інші протиблювотні препарати, в лікуванні НБВ, дані з інших галузей, наприклад, лікування нудоти та блювання при хіміотерапії, підтверджують їх застосування для створення стабільного рівня препарату в крові.⁴⁴ (РД 2++)

Дослідження 1037 випадків госпіталізації⁴⁶ з приводу НБВ показало, що на момент виписки зі стаціонару після першої госпіталізації антигістамінні препарати частіше призначаються в комбінації з іншими протиблювотними препаратами, а після другої та наступних госпіталізацій часто призначаються комбінації антагоністів допаміну та серотоніну. Крім того, постійне блювання може означати, що пероральні дози протиблювотних засобів не всмоктуються, тому може виявитися необхідним і ефективнішим сублінгвальне, в/в, ректальне, черезшкірне, п/ш або в/м введення. (РД 2++)

Три невеликі рандомізовані дослідження⁴⁷⁻⁴⁹ показали, що ондансетрон перевершує доксиламін і піридоксин у зниженні нудоти та блювання,⁴⁷ однаково ефективний з метоклопрамідом, але має менше побічних ефектів,⁴⁸ а також ефективніший, ніж метоклопрамід, у зменшенні сильного блювання.⁴⁹ (РД 2++) Оскільки є велика кількість даних з безпеки доксиламіну/піридоксину, а антигістамінні препарати загалом мають менше побічних ефектів, ніж ондансетрон (який може спричиняти закреп), антигістамінні препарати залишаються препаратами першої лінії порівняно з ондансетроном, який є препаратом другої лінії (див. додаток III).

Кокранівський систематичний огляд, що включає два РКД, продемонстрував, що лікування ондансетроном пов'язане зі зменшенням симптомів усіх ступенів тяжкості.⁵⁰ (РД 2++)

Є невеликі дослідження застосування гранісетрону з поки що обмеженими даними щодо його застосування.^{51,52} (РД 3)

Зв'язок між ступенем вираженості НБВ на 12-му тижні та рівнем вітаміну В₆, визначеним на 15-му тижні, не виявлено.⁵³ За результатами Кокранівського огляду зроблено висновок про відсутність переконливих доказів того, що піридоксин є ефективною терапією НБВ⁵⁴. Крім того, плацебо-контрольоване дослідження його застосування при НБВ не показало жодного покращення стосовно нудоти, блювання чи повторної госпіталізації у 46 жінок, які отримували 20 мг перорально три рази на добу додатково до в/в введення рідин в/в введення метоклопраміду три рази на добу та перорального прийому тіаміну порівняно з контрольною групою, у якій застосовували плацебо додатково до стандартної терапії⁵⁵. Відповідне нерандомізоване дослідження показало, що комбінація доксиламіну та піридоксину була значно ефективнішою, ніж монотерапія піридоксином.⁵⁶ (РД 2++)

Кортикостероїди забезпечували швидке покращення стану в серіях випадків у жінок з рефрактерним НмБВ.⁵⁷ Результати РКД суперечливі⁵⁸, а найбільше дослідження не показало покращення первинної кінцевої точки - повторної госпіталізації (проте обидві групи також отримували метоклопрамід і прометазин)^{59,60}. Вибір випадку, спосіб застосування та доза кортикостероїдів можуть пояснити різні результати, причому позитивні результати були описані в тяжчих випадках. Систематичний огляд та метааналіз виявили п'ять досліджень за участю 310 жінок та не показали впливу на частоту повторних госпіталізацій, при цьому в одному дослідженні було відзначено зменшення блювання, а в іншому - покращення загального самопочуття.⁴⁵ (РД 1+)

Кортикостероїди не слід застосовувати, поки традиційне лікування із в/в заміщенням рідини та регулярним прийомом протиблювотних препаратів не виявиться неефективним. Рекомендована доза становить 100 мг гідрокортизону в/в двічі на добу, а після досягнення клінічного покращення рекомендується перехід на пероральний прийом преднізолону по 40-50 мг на добу з поступовим зниженням дози до досягнення мінімальної підтримуючої дози, яка контролює симптоми. Здебільшого прийом преднізолону необхідно продовжувати до терміну вагітності, на якому НмБВ мине, а в деяких крайніх випадках прийом преднізолону продовжують до народження дитини.³⁴ Жінки, які отримують кортикостероїди, повинні пройти скринінг на гестаційний діабет.

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою гранісетрон й прометазин в Україні не зареєстровані. Хопвеа™ - торгова назва комбінованого препарату до складу якого входить доксиламін й піридоксин.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженої Міністерством охорони здоров'я України, у період вагітності (особливо у I триместрі) застосування преднізолону можливе, якщо користь для матері перевищує ризик для плода в дозі не більше 20 мг преднізолону.

Досліджень щодо застосування імбиру в домашніх умовах при тяжкій формі НБВ або НмБВ не проводилося. Велике перехресне опитування 512 жінок з НмБВ показало, що харчові продукти з імбиром або безрецептурні таблетки

малоефективні або взагалі не ефективні, але спричиняють неприємні побічні ефекти та погіршення симптомів більш ніж у половини (54%) учасниць. Рекомендації медичного працівника спробувати імбир призвели до втрати довіри до медичного працівника та погіршення відносин між лікарем та пацієнткою. Оскільки попередня поінформованість та самостійний прийом імбиру як домашнього засобу до звернення за медичною допомогою були надзвичайно високі, медичним працівникам не слід пропонувати його, така пропозиція може відстрочити доступ до ефективного лікування.⁶¹

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

В одному дослідженні порівнювали вітамін B₆ (піридоксин) у дозі 25 мг кожні 8 годин з плацебо та виявили значуще зменшення тяжкого блювання, але мінімальний вплив на легке блювання. У масштабнішому дослідженні використовувався вітамін B₆ (піридоксин) у дозі 10 мг кожні 8 годин і виявили зменшення нудоти та блювання порівняно з плацебо. Систематичний огляд виявив, що важко визначити ефективність вітаміну B₆ (піридоксин) для полегшення симптомів НБВ, враховуючи нестачу високоякісних доказів. Натомість нещодавній систематичний огляд виявив, що вітамін B₆ (піридоксин) був пов'язаний зі зменшенням симптомів легкої нудоти та блювання. Коли комбінація вітаміну B₆ (піридоксин) (10 мг) плюс доксиламін (10 мг) була зареєстрована в США (1958–1983 рр.), приблизно 25-30% усіх вагітних жінок отримували цей препарат. Аналіз госпіталізацій у цей період свідчить, що вільна доступність вітаміну B₆ (піридоксин) плюс доксиламіну для лікування спектра нудоти та блювання під час вагітності асоціювалися з меншою кількістю госпіталізацій з приводу НмБВ. Хоча деякі дослідження припустили зв'язок комбінації вітаміну B₆ (піридоксин) плюс доксиламіну з вродженими дефектами, великі епідеміологічні дослідження не продемонстрували тератогенних ефектів. Однак попри те що цей препарат залишається схваленим FDA США, виробник припинив світове виробництво комбінації вітаміну B₆ (піридоксин) плюс доксиламін через витрати за судовими позовами. Після того, як комбінацію було вилучено з ринку США в 1983 році, використання всіх протиблювотних засобів для лікування нудоти та блювання під час вагітності значно зменшилися, а частота госпіталізацій у зв'язку з НБВ зроста.¹⁹⁴ Показано, що антигістамінні засоби (такі як дименгідринат та дифенгідрамін) ефективні для контролю НБВ та часто використовуються. Ефективність цих препаратів у зменшенні симптомів НБВ була переконливо продемонстрована. Крім того, більшість досліджень показали відсутність зв'язку між прийомом антигістамінних препаратів та розвитком вроджених дефектів плода. Поширені побічні реакції охоплюють седацію, сухість у роті, запаморочення та закріп. Слід бути обережними, щоб уникнути надмірного застосування антагоністів рецепторів H₁ шляхом комбінування різних антигістамінних препаратів у терапії; якщо виникають побічні реакції, розглянути можливість перегляду дозування препарату.²⁰¹

Останнє дослідження з високою методологічною якістю показало, що комбінація доксиламіну та піридоксину не є ефективнішою за плацебо щодо покращення показників за шкалою PUQE. На думку авторів, ці результати мають слугувати підставою для оновлення рекомендацій Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами та Американського коледжу акушерів і гінекологів, які дійшли висновку, що цю комбінацію слід призначати як препарати першої лінії лікування. У рамках вторинного аналізу цього єдиного рандомізованого дослідження комбінація доксиламіну з піридоксином, порівняно з групою плацебо, не була пов'язана зі збільшенням частоти відомих побічних ефектів H₁-антигістамінних препаратів (дименгідринату та дифенгідраміну), зокрема розладів шлунково-кишкового тракту (17,6% порівняно з 17,3%), закрепів (1,5% порівняно з 1,6%), сонливості (0,8% порівняно з 0%), прискореного серцебиття (0,8% порівняно з 0,8%), сухості в роті (3,1% порівняно з 0,8%) або сухості очей (0,8% порівняно з 0%).²⁰⁴

Об'єднані результати РКД, у яких порівнювали кортикотропін з плацебо та метилпреднізолон з прометазином у жінок з НмБВ, не продемонстрували зменшення кількості наступних повторних госпіталізацій порівняно з пацієнтками контрольної групи. Крім того, не було встановлено, що кортикотропін перевершує плацебо за показниками «тяжкості» або «полегшення». Порівняно з прометазином преднізолон має повільніший початок дії, але, як повідомляється, він є кращим у довгостроковому лікуванні здебільшого завдяки меншому профілю побічних реакцій. Системне застосування кортикостероїдів було пов'язане з незрошенням верхньої губи з або без незрошенням піднебіння, хоча велике ретроспективне дослідження інгаляційних кортикостероїдів у Данії не виявило зв'язку.²⁰²

Вживання імбиру досліджувалося лише у жінок з легкими симптомами НБВ. У метааналізі, проведеному Ни та ін., порівнювали ефективність імбиру та плацебо або вітаміну В₆. Цей метааналіз включав 5 досліджень (n = 258), які порівнювали лікування імбиром та плацебо. Автори виявили, порівняно з плацебо, значне зменшення загальних симптомів нудоти та блювання при вагітності (співвідношення шансів (СШ) 7,5, 95% довірчий інтервал (ДІ) (4,1-13,5)), зменшення тяжкості нудоти (стандартизована середня різниця (ССР) 0,8, 95% ДІ (0,6-1,1)), однак не було отримано достовірних результатів щодо зменшення частоти блювання (ССР: 0,5, 95% ДІ (0,3-1,4)). Слід зазначити, що всі дослідження, включені в метааналіз, залучали невелику кількість пацієнток (від 26 до 70), а нудоту оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали. Отже, їх клінічна значущість є сумнівною. У цих дослідженнях не було виявлено тератогенного ефекту внаслідок споживання імбиру. Ефективна доза імбиру в рамках цього метааналізу не вивчалася. У зв'язку з недостатньою кількістю досліджень та недостатньою доказовістю у рамках цього метааналізу не проводився аналіз залежності «доза-відповідь». Найчастіше досліджувана доза складає 1000 мг/добу, яку вживають у 4 прийоми, протягом 4 днів.²⁰⁵

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України, дименгідринат та

дифенгідрамін у період вагітності протипоказані, оскільки немає даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

5.2.2. Безпека лікарських засобів для лікування НБВ або НмБВ

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Перша лінія. Наявні дані про безпеку протиблювотних препаратів, таких як (H1)-антигістамінні препарати, фенотіазини, піридоксин-доксиламін які слід призначати насамперед за потреби лікування НБВ та НмБВ (Додаток III).	2++	A	У Кокранівському огляді не повідомляється підвищення ризику вроджених вад розвитку або інших несприятливих наслідків вагітності. ⁶²
Друга лінія. Наявні дані про безпеку ондансетрону. Не слід відмовлятися від його застосування як протиблювотного засобу, якщо протиблювотні засоби першої лінії неефективні. Жінок можна заспокоїти щодо дуже невеликого збільшення абсолютного ризику орофациального розщеплення при застосуванні ондансетрону в першому триместрі, що має бути збалансовано з ризиками неналежного контролю НБВ.	2++	B	При застосуванні ондансетрону абсолютний ризик орофациального розщеплення збільшується з фонового ризику 11 випадків на 10 000 народжень до 14 випадків на 10 000 народжень (інфографіка від Irish Medicines in Pregnancy Service у Додатку IV).
Додаткова друга лінія. Метоклопрамід безпечний і може застосовуватися як монотерапія або в комбінації з іншими протиблювотними препаратами.	2++	B	Додаткова друга лінія. Метоклопрамід безпечний і може застосовуватися як монотерапія або в комбінації з іншими протиблювотними препаратами.
Через ризик розвитку екстрапірамідних ефектів метоклопрамід слід застосовувати як терапію другої лінії. Щоб мінімізувати ці ефекти, в/в введення доз слід здійснювати шляхом повільної болюсної ін'єкції впродовж принаймні 3 хвилин.	2+	C	Через ризик розвитку екстрапірамідних ефектів метоклопрамід слід застосовувати як терапію другої лінії. Щоб мінімізувати ці ефекти, в/в введення доз слід здійснювати шляхом повільної болюсної ін'єкції впродовж принаймні 3 хвилин.
Жінок слід запитати про попередні побічні реакції на протиблювотні препарати. У разі виникнення побічних реакцій слід негайно припинити прийом препаратів.	4	GPP	Жінок слід запитати про попередні побічні реакції на протиблювотні препарати. У разі виникнення побічних реакцій слід негайно припинити прийом препаратів.

Усі протиблювотні засоби, розглянуті вище, можуть і повинні використовуватися з упевненістю в первинній і вторинній медичній допомозі для лікування симптомів у жінок.

У Кокранівському огляді,⁶³ інших систематичних оглядах та метааналізах^{37,64-66} та даних реєстру записів про народження³⁷ повідомляється про безпеку та ефективність багатьох протиблювотних препаратів для застосування при НБВ та НмБВ без підвищеного ризику тератогенезу або інших несприятливих наслідків для вагітності. Ці препарати включають: антигістамінні препарати (антагоністи H₁-рецепторів), такі як прометазин, циклізин, цинаризин, піридоксин-доксиламін (Хонвеа™)⁶⁷ та дименгідринат; фенотіазини, включно з прохлорперазином, хлорпромазином та перфеназином; та антагоністи допаміну, включно з метоклопрамідом⁶⁸ та домперидоном. Оскільки немає чітких даних, що підтверджують більш високу ефективність одного класу протиблювотних препаратів порівняно з іншими, пропонований поетапний підхід (додаток III) ґрунтується переважно на даних з безпеки.⁶ (РД 2++)

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: Фенотіазини безпечні та ефективні як допоміжна терапія тяжких форм нудоти та блювання під час вагітності. (I-A)²⁰²

Вважається, що бензодіазепіни, такі як діазепам, допомагають при НмБВ, ймовірно, через полегшення психосоматичних симптомів, таких як тривога. Проте безпека цих лікарських засобів під час вагітності все ще суперечлива; певні дослідження демонструють позитивний зв'язок між неонатальним впливом діазепаму та недоношеністю й низькою вагою при народженні. Кілька обсерваційних досліджень повідомляли про використання в/в діазепаму як допоміжного засобу для лікування жінок з НмБВ. В одному дослідженні 74 жінки з рефрактерним НмБВ отримували в/в розчини з діазепамом або без нього (середня доза 62,8±24,5 мг (діапазон 40-160)). Кількість госпіталізацій була значно нижчою, а задоволеність пацієнток була значно вищою в групі діазепаму. У РКД 50 жінок з НмБВ отримували в/в розчини та вітаміни з або без діазепаму. Середня тривалість перебування в лікарні була коротшою в групі діазепаму (4,5±1,9 проти 6±1,6 дня $p < 0,05$), а повторна госпіталізація становила 4% у групі діазепаму проти 27% у контрольній групі ($p < 0,05$). Було відзначено значуще зменшення нудоти в групі діазепаму ($p < 0,05$) і значуще зменшення блювання в обидвох групах.¹⁹⁹

На момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою перфеназин та циклізин в Україні не зареєстровані.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженої Міністерством охорони здоров'я України, допамін, діазепам, дименгідринат, цинаризин, домперидон, прохлорперазин та хлорпромазин під час вагітності протипоказаний.

Застосування ондансетрону для лікування НБВ та НмБВ зростає,⁶⁹ оскільки є значна кількість літератури, що підтверджує відсутність загального підвищеного ризику вроджених вад розвитку.⁷⁰⁻⁷³ Однак суперечливі результати великих епідеміологічних досліджень (деякі з яких показали незначне

підвищення ризику розвитку вад серця⁷⁴ або орофациального розщеплення⁷⁰) призвели до суперечливого попередження Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) про необхідність уникати застосування ондансетрону в першому триместрі вагітності. Агентство з контролю лікарських засобів та виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA) не виносило попередження. Інформаційна служба тератології Великої Британії (UKTIS) опублікувала систематичний огляд літератури, в якому робиться висновок про те, що «наявні на цей час дані не свідчать про те, що застосування ондансетрону в першому триместрі вагітності пов'язане зі збільшенням загальної частоти вад розвитку». ⁷³ Служба узагальнила дані про вроджені вади розвитку: 12 досліджень, зокрема один метааналіз даних семи досліджень, що включають загалом понад 97 000 унікальних випадків вагітності, у період яких застосовували ондансетрон в першому триместрі, дозволили оцінити загальну частоту вад розвитку після застосування ондансетрону матір'ю у період вагітності.^{70,75-85} У більшості цих досліджень,^{70,75,80-84} включно з найбільшим і найбільш статистично надійним (>88000 випадків застосування в першому триместрі)⁷⁰ та метааналізом,⁸⁵ не було виявлено підвищеного ризику порівняно з контрольними групами, відповідними по захворюванню та/або здоровими групами, чи в популяції без застосування препарату». (РД 2++)

Два великих когортних дослідження становлять більшу частину даних, представлених у метааналізі ^{70,74,85}. Хоча в одному з досліджень⁷⁴ було виявлено ризик розвитку вад серця (ВШ 1,43, 95% ДІ 1,28-1,61), у більшому (когорта 1,8 мільйона вагітних, з яких майже 5% (88467 жінок) застосовували ондансетрон протягом першого триместру) дослідженні⁷⁰ не було виявлено значного зв'язку з вадами серця після внесення поправки на попередньо визначені фактори, що ускладнюють інтерпретацію (ВР 0,99, 95% ДІ 0,93-1,06). Однак було відмічено невелике підвищення ризику орофациального розщеплення⁷¹ (ВР 1,24, 95% ДІ 1,03-1,48). Важливо враховувати це в контексті, оскільки фоновий ризик орофациального розщеплення низький, а отже, збільшення абсолютного ризику невелике (Додаток IV). Якщо збільшення ризику реально, то ондансетрон представляє додаткові три випадки орального розщеплення на 10 000 народжень (14 випадків на 10000 народжень при застосуванні ондансетрону в порівнянні з 11 випадками на 10000 народжень в популяції без застосування препарату). (РД 2++)

Обмеженням цих двох когортних досліджень є те, що в них порівнюють жінок з НБВ тяжкого ступеня та НмБВ, які отримують ондансетрон, з жінками, у яких НБВ та НмБВ не тяжкого ступеня. Це залишає можливість того, що інтерпретація будь-яких ефектів може бути ускладнена показаннями, а також не враховує конкурентні ризики для жінок з НБВ та НмБВ тяжкого ступеня, пов'язані з неналежним контролем їх захворювання. Дослідження, у якому порівнювали жінок з НБВ, які отримували ондансетрон, з жінками з НБВ, які отримували інші протиблювотні препарати, не виявило підвищення ризику основних вад розвитку в групі ондансетрону⁸⁶. Дослідження⁸⁵, у якому порівнювали жінок з НБВ, які отримували ондансетрон, з жінками з НБВ, які не

отримували ондансетрон, виявило вищу частоту переривання вагітності у жінок, які не отримували ондансетрон, та вищу частоту живонародження у жінок, які отримували ондансетрон.

Через ризик розвитку екстрапірамідних ефектів метоклопрамід слід застосовувати як терапію другої лінії. Огляд метоклопрамідів,⁸⁷ проведений Комітетом з лікарських засобів для медичного застосування ЕМА, підтвердив ризик розвитку короткочасних екстрапірамідних розладів та пізньої дискінезії, особливо у молодих людей. В огляді рекомендується призначати метоклопрамід тільки для короткострокового застосування (максимальна доза 30 мг протягом 24 годин або 0,5 мг/кг маси тіла протягом 24 годин (залежно від того, яка з них найменша) та максимальна тривалість 5 днів) та для мінімізації цих ризиків вводити в/в дози шляхом повільної болюсної ін'єкції протягом 3 хвилин. Було показано, що дистонічні реакції значно рідше виникають у невагітних пацієнток, які отримують повільну інфузію порівняно з болюсною ін'єкцією 10 мг метоклопрамідів.⁸⁸ Попри рекомендації ЕМА, автори цієї настанови рекомендують призначати препарат більш ніж на п'ять днів тим жінкам, у яких він забезпечує полегшення симптомів. (РД 2++)

Дані підтверджують, що застосування кортикостероїдів у I триместрі вагітності не пов'язане зі збільшенням ризику вроджених вад розвитку загалом і, зокрема, не пов'язане зі збільшенням орофасіального розщеплення, вад серця або гіпоспадії після застосування кортикостероїдів у першому триместрі.⁸⁹ Дані про застосування кортикостероїдів у I триместрі вагітності обмежені приблизно не більше ніж 3500 випадками застосування, тому вони менш вивчені порівняно з іншими протиблювотними препаратами. (РД 2++)

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: У грудні 2012 року FDA оголосило про вилучення з ринку 32-мг ондансетрону для одноразового в/в введення через потенційний серцевий ризик подовження інтервалу QT, що призводить до шлуночкової тахікардії по типу "пірует", потенційно смертельного серцевого ритму. FDA рекомендує не вводити ондансетрон в/в в дозах, що перевищують 16 мг. Моніторинг електролітів та електрокардіограма рекомендується пацієнткам, які отримують ондансетрон і мають фактори ризику розвитку аритмії, включаючи сімейний або особистий анамнез подовженого інтервалу QT, серцеву недостатність, гіпокаліємію, гіпомагніємію або застосування супутніх препаратів, що призводять до подовження інтервалу QT. Ліки, яких слід уникати пацієнткам, які отримують ондансетрон: антигістамінні засоби (гідроксизин); анальгетики та седативні засоби (метадон, оксикодон, хлоралгідрат); діуретики; антихолінергічні засоби; антиаритмічні засоби (аміодарон, соталол, хінідин, прокаїнамід, флекаїнід); антипсихотики (тіорідазин, галоперидол, хлорпромазин і клозапін); трициклічні та тетрациклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін та кломіпрамін); макролідні антибактеріальні препарати (еритроміцин і азитроміцин); тразодон; флуоксетин; протималярійні засоби (хлорохін, мефлохін і хінін); метронідазол; інгібітори протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).²⁰¹

Для деяких лікарських засобів, наприклад ондансетрону, доступні пероральні дисперговані форми, але вони не всмоктуються сублінгвально і їх потрібно ковтати як таблетки. Амбулаторне безперервне застосування підшкірних протиблювотних засобів було описано в низці обсерваційних досліджень. За наявності підшкірне введення ондансетрону є ефективнішим, ніж підшкірне введення метоклопраміду, хоча обидва значно знижують ризик повторної госпіталізації (РД 3). На сьогодні підшкірні мікроінфузійні помпи цих протиблювотних засобів не є економічно ефективними порівняно зі звичайними альтернативними методами лікування, включаючи періодичну госпіталізацію (РД 2)¹⁹⁹. Оскільки НБВ та НмБВ пов'язані зі шлунковою дизритмією, використання метоклопраміду є поширеним у клінічній практиці багатьох країн. Порівняно з антагоністом рецепторів серотоніну 5-НТ₃ ондансетроном метоклопрамід має подібні протиблювотні/протинудотні ефекти, а тривалість перебування в лікарні була однаковою, метоклопрамід викликав більшу сонливість і сухість у роті.¹⁹⁹

Незважаючи на потенційні проблеми з безпекою застосування ондансетрону під час вагітності, ондансетрон можна використовувати як допоміжну терапію для лікування тяжких форм НБВ або НмБВ, якщо інші протиблювотні комбінації не дають результатів. (II-IC).¹⁹⁹

На момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою хінідин, прокаїнамід, мефлохін та хінін в Україні не зареєстровані.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженої Міністерством охорони здоров'я України, гідроксизин, аміодарон, флекаїнід, тіоридазин, галоперидол, хлорпромазин, амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, флуоксетин у період вагітності протипоказаний.

Коментар робочої групи: У багатьох жінок із блюванням під час вагітності також спостерігаються симптоми гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), наявність таких симптомів пов'язана з тяжчим перебігом НБВ). Лікування ГЕР разом із протиблювотною терапією асоціювалося зі зниженням оцінок PUQE-24 і покращенням якості життя [Рівень доказовості I]¹⁹⁹.

Перша лінія:

Антациди, що містять магній, кальцій або алюміній (відсутні дані про збільшення частоти вроджених вад, можуть викликати закреп або діарею при високих дозах).

Друга лінія:

Антагоністи H₂-рецепторів (відсутні дані про збільшення частоти вроджених вад, проникає крізь плаценту). Проте, в Україні препарати антагоністів H₂-рецепторів не рекомендовано призначати під час вагітності, а годування груддю у період застосування препарату слід припинити.

Третя лінія:

Інгібітори протонної помпи (відсутні дані про збільшення частоти вроджених вад, можуть збільшувати індивідуальний ризик розвитку прееклампсії²¹⁶)¹⁹⁹.

З препаратів інгібіторів протонної помпи, під час вагітності тепер не рекомендовано використовувати омепразол.

5.2.3. Побічні ефекти, які можуть виникнути при НБВ/НмБВ та як їх можна запобігти

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
У жінок, які потребують в/в введення рідин, слід щодня перевіряти рівні сечовини та електролітів у сироватці крові.	4	GPP	НБВ може бути пов'язане з електролітним дисбалансом.
Блокатори гістамінових рецепторів 2-го типу або інгібітори протонної помпи можна застосовувати у жінок, у яких розвивається гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), езофагіт або гастрит.	4	D	Рецидивне постійне блювання може призвести до ГЕР, езофагіту або гастриту.
Усім жінкам, госпіталізованим з НБВ або різко зниженим споживанням їжі, слід призначати добавки тіаміну (перорально 100 мг або в/в), особливо перед введенням декстрази або парентерального харчування.	4	D	НБВ/НмБВ може призвести до енцефалопатії Верніке, зумовленої дефіцитом вітаміну В ₁ (тіаміну).
Жінкам, госпіталізованим з НмБВ, слід запропонувати тромбопрофілактику низькомолекулярним гепарином. Якщо застосування низькомолекулярного гепарину протипоказане, слід використовувати градуйовані компресійні панчохи. Тромбопрофілактику можна припинити після виписки, якщо немає інших показань для продовження тромбопрофілактики.	3	C	У жінок з НмБВ підвищений ризик венозних тромбоемболій із відношенням шансів (95% ДІ 2-3,2).
Жінкам з поточним НБВ або НмБВ, або в анамнезі, слід відмовитися від прийому залізовмісних препаратів, якщо вони посилюють симптоми, або розглянути альтернативний шлях введення заліза.	4	D	Пероральний прийом препаратів заліза може спричиняти нудоту та блювання.
Жінок слід опитати про їхні випорожнення та запропонувати проносні засоби у разі запору, особливо якщо використовується ондансетрон	4	GPP	Жінки з НБВ або НмБВ зазвичай страждають запорами через зменшення споживання їжі та рідини та лікування ондансетроном. ⁹¹
Жінкам слід запропонувати лікування (ГЕР) інгібіторами протонної помпи.	4	GPP	Лікування ГЕР разом із протиблювотною терапією

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
			було пов'язане з зниженням показників PUQE-24 та покращенням показників якості життя. ⁹²

Непереносимість рідини при пероральному введенні та сильне блювання через НБВ та НмБВ можуть вплинути на інші захворювання, що вимагають прийому пероральних препаратів, такі як епілепсія, психічні захворювання, хворобу Аддісона та ВІЛ. У таких ситуаціях дуже важливо призначати жінкам протиблювотні препарати. Може бути потреба скоригувати час прийому препаратів, щоб жінка могла приймати їх у періоди кращого контролю симптомів.

НБВ підвищує ризик при деяких захворюваннях, наприклад, при ЦД чи наявності в анамнезі хірургічних втручань з шунтування, бандажування або рукавної резекції шлунка. Для таких жінок потрібна консультація спеціаліста. Хірургічні втручання зі зменшення об'єму шлунка в анамнезі можуть бути причиною недостатнього всмоктування пероральних препаратів і підвищити ризик дефіциту поживних речовин та вітамінів, особливо тіаміну та вітаміну К.

У жінок, які потребують в/в введення рідин, важливий щоденний моніторинг рівня рідини та електролітів у сироватці крові для виявлення та лікування гіпонатріємії та гіпокаліємії.^{34,93}

Езофагогастроуденоскопія безпечна при вагітності та показана у випадках гематемезису або сильного болю в епігастрії. Терапевтична проба застосування інгібітора протонної помпи підходить для лікування та профілактики та безпечна у період вагітності.^{94,95}

Енцефалопатія Верніке, обумовлена дефіцитом вітаміну В₁ (тіаміну), класично проявляється нечіткістю зору, нестійкістю та сплутаністю свідомості/проблемами з пам'яттю/сонливістю, а під час огляду зазвичай виявляють ністагм, офтальмоплегію, гіпорексфію або арефлексію, порушенням ходи та/або пальце-носової проби. При НБВ прояви мають тенденцію до періодичності та повільного початку.

Енцефалопатія Верніке — це потенційно летальний невідкладний стан. При НмБВ можна проводити його профілактику; дослідження підкреслюють зв'язок між енцефалопатією Верніке та в/в введенням декстрази та парентеральним харчуванням.⁹⁶ Систематичний огляд 177 випадків показав, що хронічні когнітивні розлади спостерігалися у 65,4%, втрата вагітності у 50%, а смерть матері у 5% випадків.⁹⁶ Тому всім жінкам, яких госпіталізують з НБВ, рекомендується прийом тіаміну. (РД 2++)

Канадське дослідження⁹⁶ з використанням даних на момент виписки виявило скориговане відношення шансів тромбозу глибоких вен на рівні 4,4 (95% ДІ 2,4–8,4) у жінок з НмБВ. Однак, оскільки у жінок з НБВ ризик значно підвищений при стійкому блюванні, тромбопрофілактику можна припинити після виписки або коли НБВ мине.⁹⁸

У канадському проспективному когортному дослідженні дві третини з 97 жінок, які припинили прийом препаратів заліза, повідомили про зменшення тяжкості НБВ.⁹⁹

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

Канадське дослідження з використанням даних на момент виписки виявило скориговане відношення шансів тромбозу глибоких вен на рівні 4,4 (95% ДІ 2,4-8,4) у жінок з НмБВ. Однак, оскільки у жінок з НмБВ ризик значно підвищений при стійкому блюванні, тромбопрофілактику можна припинити після виписки або коли НмБВ мине²⁰⁷.

Основні аспекти тромбопрофілактики у вагітних жінок наведені у таблиці нижче, але слід враховувати, що профілактичні дози надропарину не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності, а терапевтичні дози – протягом усього періоду вагітності, а еноксапарин застосовується лише в разі крайньої необхідності.

Профілактика венозного тромбоемболізму (ВТЕ) в акушерстві ^{209-211, 213, 214}

Профілактика ВТЕ під час вагітності. Стандарт дій медичного персоналу

1	Задokumentована оцінка факторів ризику тромбоемболічних ускладнень: Амбулаторно (при плануванні вагітності, при настанні вагітності) – акушером-гінекологом При госпіталізації в стаціонар – акушером-гінекологом Перед пологами (у випадку операції) – анестезіологом Після пологів – сумісно акушером-гінекологом та анестезіологом	Шкала визначення клінічної ймовірності ТГВ	
		1	Клінічна характеристика
2	Консультація акушера-гінеколога за наявності: – ВТЕ в анамнезі, підозра або підтвердження тромбозу глибоких вен (ТГВ) або поверхневих вен, – спадкової або набутої (антифосфоліпідний синдром) тромбофілії, – постійний прийом антикоагулянтів (протезовані клапани серця, судинні протези, ін.)	2	– Видимий набряк на симптоматичній нозі – Колатеральні вени – Раніше діагностований тромбоз глибоких вен – Активна злоякісна пухлина
3	За наявності клінічних ознак ТГВ або тромбозу поверхневих вен та/або $\geq 2,0$ балів за шкалою визначення клінічної ймовірності ТГВ: компресійна УЗД, за показами – МРТ вен, за неможливості – пульсова доплерографія або КТ, консультація судинного хірурга	3	– Параліч/короткотривала імобілізація ноги – Ліжковий режим (>3 днів) – Великі хірургічні втручання у терміні вагітності (>12 тижнів)
4	Підтверджений ТГВ або висока клінічна вірогідність ТГВ ($\geq 2,0$ балів за шкалою визначення ймовірності ТГВ): негайно лікувальні дози низькомолекулярного гепарину (НМГ)	4	$\geq 2,0$ бали - висока ймовірність ТГВ

У В А Г А! Фармакологічна тромбoproфілактика призначається по клінічній ситуації або при відомій тромбофілії з високим ризиком ВТЕ.

Традиційні показники коагулограми (гематокрит, тромбоцити, фібриноген, час зсідання крові, АЧТЧ, МНВ, РФМК) та їх зсув в бік так званої «гіперкоагуляції» не є підставою для проведення фармакологічної (гепарин, НМГ) тромбoproфілактики! Показники коагулограми можуть визначати протипоказання для фармакологічної тромбoproфілактики (тромбоцити $< 75 \cdot 10^9/\text{л}$, АЧТЧ > 40 с., МНВ $> 1,5$, фібриноген $< 1,5$ г/л) при виявленні гіпокоагуляції особливо в поєднанні з геморагічним синдромом

5. Категорії ризику ВТЕ та рекомендації щодо тромбoproфілактики			Фактори ризику ВТЕ у вагітних	
			Фактор	Бал
Дуже високий ризик	Попередній ВТЕ під час довгострокової терапії пероральними антикоагулянтами	Висока доза НМГ протягом вагітності та 6 тижнів після пологів (або повернення пероральних антикоагулянтів після пологів)	Фактори ризику, що існували раніше	
	Дефіцит антитромбіну	Ці жінки потребують спеціального лікування гематологами - експертами з гемостазу під час вагітності	ВТЕ в анамнезі (крім одиничного випадку, який пов'язаний з великим хірургічним втручанням)	4
Високий ризик	Антифосфоліпідний синдром з попереднім ВТЕ	Активна медикаментозна профілактика протягом усієї вагітності і 6 тижнів після пологів	ВТЕ в анамнезі, що пов'язаний з великим хірургічним втручанням	3
	Будь-який попередній ВТЕ (крім одиничного ВТЕ, що пов'язаний з великою хірургією)	Активна медикаментозна профілактика протягом усієї вагітності і 6 тижнів після пологів	Тромбофілія високого ризику	3
Проміжний ризик	Безсимптомна тромбофілія високого ризику, гомозиготний фактор V, лейденська/складна гетерозиготна мутація, дефіцит протеїну C або S	Зверніться до місцевого експерта з гематології Розглянути антенатальне призначення НМГ Рекомендувати післяпологову профілактику НМГ протягом 6 тижнів	Супутні захворювання (рак, активний СЧВ, серцева недостатність, запальна поліартропатія, запальне захворювання кишечника, нефротичний синдром, цукровий діабет I типу з нефропатією, серповидно-клітинна анемія, в/в наркоманія)	3
	Один попередній ВТЕ, пов'язаний із великим хірургічним втручанням, без тромбофілії, сімейного анамнезу чи інших факторів ризику	Доцільно розглянути антенатальний прийом НМГ та 6 тижнів після пологів Рекомендувати НМГ з 28 тижнів вагітності та 6 тижнів після пологів	Обтяжений сімейний анамнез: неспровокований або пов'язаний з естрогенами ВТЕ у родичів першої лінії	1
			Вік > 35 років	1
			Тромбофілія низького ризику (без ВТЕ)	1
			Ожиріння: ІМТ 30-40	1
			ІТМ ≥ 40	2

	Низький ризик	Безсимптомна тромбофілія низького ризику	Розглянемо як фактор ризику та оцінимо належним чином (див. табл.1) Рекомендуйте післяпологову профілактику НМГ 10 днів (або 6 тижнів, якщо є сімейний анамнез)		
При помірному та високому ризику ВТЕ та наявності протипоказань* до антикоагулянтів обов'язково використовувати еластичну компресію за узгодженням з судинним хірургом У В А Г А! Інформувати жінку про необхідність припинення НМГ при початку пологової діяльності або при появі зовнішньої (в т.ч. вагінальної) кровотечі!!!				Пологи в анамнезі ≥ 3	1
				Паління	1
				Варикоз великих вен	1
				Акушерські фактори ризику	
6.	Ізольоване використання НПВЗ (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) не є протипоказанням до регіонарних методик. Перевагу надати спінальній анестезії.			Преeklampsія при даній вагітності	1
				ЕКЗ/ДРТ (тільки антенатально)	1
				Багатоплідна вагітність	1
Добові дози НМГ				Транзиторні фактори ризику	
Маса тіла (кг)		Надропарин		Еноксапарин	
Профілактичні дози		<50	1900 МО н/ш щодня	20 мг н/ш щодня	
		50-69	2850 МО н/ш щодня	40 мг н/ш щодня	
		70-90	3800 МО н/ш щодня		
		91-130			
		131-170			
		> 170			
Профілактична висока (проміжна)** 50-90 кг		5700 МО н/ш щодня		40 мг 2 рази/день н/ш	
Лікувальна		85 МО/кг н/ш двічі на день		Вагітним 2 мг/кг/доб н/ш після пологів 1,5 мг/кг/доб н/ш	
				Будь-яке хірургічне втручання під час вагітності	3
				Надмірне блювання вагітних, дегідратація	3
				Гіперстимуляція яєчників	4
				Наявна системна інфекція(в/в антибіотикотерапія та/або госпіталізація)	1
				Імобілізація	1
				Сума > 4 балів у антенатальному періоді – розглянути можливість тромбопрофілактики з I триместру;	
				Сума 3 бали у антенатальному періоді – розглянути можливість тромбопрофілактики з 28 тижнів	
				Примітка. З таблиці вилучено ті фактори, які обумовлюють ризик ВТЕ у породіль	

* - протипоказаннями до використання антикоагулянтів під час вагітності є: гемофілія та інші вроджені/набуті коагулопатії з підвищеною кровоточивістю; активна кровотеча під час вагітності/пологів; високий ризик кровотечі (передлежання/вроснення плаценти); тромбоцитопенія ($< 75 \cdot 10^9/\text{л}$); ішемічний/геморагічний інсульт в межах 4 тижнів; тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації $< 30 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$), тяжкі захворювання печінки (збільшення МНВ, варикозно розширенні вени стравоходу); неконтрольована артеріальна гіпертензія ($> 200/120 \text{ мм рт.ст.}$); ** - розділити на 2 прийоми.

Систематичний огляд 177 випадків показав, що хронічні когнітивні розлади спостерігалися у 65,4%, втрата вагітності у 50%, а смерть матері у 5% випадків. Тому всім жінкам, яких госпіталізують з НмБВ, рекомендується прийом тіаміну. (Рівень доказовості 2)²⁰⁶.

У багатьох жінок із блюванням під час вагітності також спостерігаються симптоми ГЕР, наявність таких симптомів пов'язана з тяжчим перебігом НБВ. Лікування ГЕР разом із протиблювотною терапією асоціювалося зі зниженням оцінок PUQE-24 та покращенням якості життя (Рівень доказовості 1). Висловлювалися занепокоєння щодо підвищеного ризику дитячої астми у нащадків жінок, які отримували кислотознижувальні препарати, однак жодне з досліджень не врахувало повної панелі відомих спотворювальних факторів, і справжній ризик не було визначено. На момент виписки зі стаціонару після першої госпіталізації антигістамінні препарати частіше призначаються в комбінації з іншими протиблювотними препаратами, а після другої та наступних госпіталізацій часто призначаються комбінації антагоністів дофаміну та серотоніну.¹⁹⁹

6. Поточний антенатальний догляд, який необхідно запропонувати жінкам з НБВ або НмБВ після лікування

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Жінок слід виписувати якщо: <ul style="list-style-type: none"> • Призначена протиблювотна терапія переноситься добре; • Є сприйняття достатнього харчування та гідратація; • Призначення лікування завершено. 	4	GPP	Якщо цього не забезпечити, це збільшить шанси на повторну госпіталізацію.
Під час виписки зі стаціонару жінкам необхідно рекомендувати продовжити прийом протиблювотних препаратів, якщо це необхідно, та повідомити, як отримати подальшу допомогу.	4	D	Продовження лікування може знизити потребу у повторній госпіталізації.
Жінкам з НБВ тяжкого ступеня або НмБВ, у яких симптоми зберігаються наприкінці другого або в III триместрі вагітності, слід запропонувати серійне УЗД для контролю росту плода.	2+	B	У жінок з низьким збільшенням маси тіла в період вагітності підвищений ризик передчасних пологів і низької маси тіла дитини при народженні.

Майже третину жінок повторно госпіталізують протягом тієї ж вагітності¹⁰⁰, тому при виписці необхідно рекомендувати жінкам продовжувати прийом протиблювотних препаратів, та повідомити, як отримати подальшу допомогу у разі повторної появи симптомів та/або ознак (наприклад, постійного блювання, зневоднення). Регідратацію та перегляд протиблювотного лікування в ідеалі слід проводити в умовах амбулаторного денного лікування.¹⁰¹ Покращене інформування та консультування з питань безпеки протиблювотних препаратів

можуть дозволити лікарям загальної практики забезпечувати адекватну підтримку жінкам з НБВ.^{101,102} (РД 2–)

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: Спостережне дослідження показало, що у жінок з НБВ та низьким збільшенням маси тіла в період вагітності (менше ніж 7кг протягом вагітності) підвищений ризик передчасних пологів (ВР 3,0, 95% ДІ 1,9–4,3) та низької маси тіла при народженні (менше ніж 2500г; ВР 2,8, 95% ДІ 1,7–4,3). (Рівень доказовості 2+)²⁰⁸

Для покращення інформування та консультивання вагітних жінок з приводу обізнаності симптомам НБВ або НмБВ, порад для полегшення нудоти та блювання, потребі у використанні протиблювотних препаратів й з питань безпеки протиблювотних препаратів доцільно використати «Інформація для пацієнток та індивідуальний план спостереження пацієнтки».

Інформація для пацієнток та індивідуальний план спостереження пацієнтки¹⁹⁹

Індивідуальний план спостереження пацієнтки

Дата: _____	Штрих-код пацієнтки
Лікар: _____	
Контакти: _____	

Мої лікарські засоби проти нудоти, блювання та рефлюксу

	Ранок	Обід	Вечір	На ніч
Проти нудоти, покликів на блювання або блювання				
Проти кислотності шлунка (рефлюкс)				
Проти закрепи				
Інші				

Якщо ви відчуваєте гірше: _____

Якщо ви відчуваєте краще: _____

Хочете розповісти нам, як ваші справи? _____

Їжа та пиття: _____

Робота або навчання: _____

Родина: _____

Настрій: _____

Чи отримували ви крапельниці (в/в) цього тижня? Якщо так, то коли? Чи допомогло? _____

Нудота та блювання під час вагітності / Інформація для пацієнток

Багато вагітних жінок відчувають нудоту або блювання на ранніх термінах вагітності. Ці симптоми можуть коливатися від легких до таких, які можна вважати нормальним явищем під час вагітності. Якщо ви можете продовжувати їсти та пити навіть під час нудоти, це вважається нормальним. Точна причина цього стану невідома, але, ймовірно, він пов'язаний з гормональними змінами на ранніх термінах вагітності.

Цей стан може виникати частіше в деяких родинах (генетична схильність), якщо ви очікуєте двійню або трійню, якщо ви очікуєте дівчинку і якщо у вас були нудота та блювання під час попередніх вагітностей. Ми насправді не розуміємо, чому

певні жінки страждають більше, але найважливіше знати, що це не ваша провина, й це не означає, що з вашою вагітністю щось не так.

У цій «Інформації для пацієнток» ми відповідаємо на деякі поширені запитання про нудоту та блювання під час вагітності та надаємо вказівки щодо того, де можна отримати додаткову інформацію та допомогу, якщо вона вам знадобиться.

Хоча цей стан часто називають ранковою нудотою, симптоми можуть виникнути в будь-який час, а не тільки вранці. Зазвичай вони починаються на ранніх термінах вагітності й тривають до 12–16 тижня. У рідкісних випадках жінки хворіють протягом усієї вагітності.

Навіть з легкими нудотою та блюванням під час вагітності може бути тяжко впоратися. Цей стан може вплинути на ваш настрій, роботу, домашні обставини та здатність піклуватися про свою родину. Якщо нудота та блювання дійсно заважають вашому життю, особливо вашій здатності їсти та пити, слід звернутися по допомогу до свого лікаря або фельдшера-акушера.

Що таке надмірне блювання вагітних?

Якщо ви відчуваєте тяжкі нудоту та блювання більше ніж кілька днів, вам може бути важко що-небудь пити, що призводить до зневоднення (нестачі рідини в організмі) і труднощів із вживанням достатньої кількості їжі, що спричиняє втрату ваги й дефіцит вітамінів. Ці тяжкі нудота та блювання під час вагітності відомі як **надмірне блювання вагітних**. Якщо у вас є ці симптоми, навіть протягом більше ніж кількох днів, вам потрібна термінова кваліфікована медична допомога. Лікування є ефективним і захищає вас і вашу дитину від ускладнень. Ви повинні звернутися до свого сімейного лікаря (СЛ), акушера або відвідати пункт невідкладної допомоги у вашій місцевій лікарні за консультацією та допомогою.

Чи впливають нудота та блювання на мою дитину?

Зазвичай ні. Дитина отримує живлення з резервів вашого організму, навіть якщо ви не можете добре харчуватися під час блювання. Зусилля на поклики на блювання та блювання не завдають шкоди вашій дитині. Фактично, деякі дослідження показали, що нудота та блювання на ранніх термінах вагітності є гарним показником того, що ваша вагітність є здоровою та матиме успішний результат.

Ваша дитина може постраждати, якщо у вас розвинеться гіперемезис вагітних і ви сильно захворієте через нестачу рідини в організмі (зневоднення), яку не лікують. У такому разі, найімовірніше, проблема полягає в тому, що ваша дитина матиме низьку вагу при народженні. Однак не всі діти, народжені жінками з гіперемезисом вагітних, мають низьку вагу при народженні.

Чи потрібні мені якісь спеціальні аналізи?

Якщо під час вагітності у вас є легкі відчуття нездужання (нудота) і блювання, вам зазвичай не потрібні спеціальні аналізи чи дослідження.

Іноді ваш лікар або фельдшер або акушерка може запропонувати кілька аналізів:

- Якщо ваші симптоми стають тяжчими.
- Якщо ви не можете обмежити споживання їжі або рідини.
- Якщо ви починаєте худнути.

Дослідження можуть включати аналізи крові чи сечі, щоб знайти іншу причину вашої нудоти й блювання або перевірити, як ваше тіло справляється.

Що я можу зробити, щоб полегшити нудоту та блювання?

Здебільшого, оскільки симптоми часто легкі, специфічне лікування не потрібне. Однак є певні речі, які можна спробувати, щоб полегшити симптоми. Вони охоплюють таке:

- **Часте харчування невеликими порціями їжі** може допомогти. Деякі люди кажуть, що нудота погіршується, якщо взагалі нічого не їсти. Якщо ви регулярно їсте трохи їжі, це може допомогти полегшити симптоми.
Їжте все, що можете й коли можете. У цей час не варто надто перейматися збалансованим харчуванням. Можливо, є продукти, які вам дуже хочеться, а є такі, які ви терпіти не можете. Холодні страви може бути краще, якщо нудота пов'язана із запахами їжі. Окремі дослідження показали, що вживання імбиру у формі таблеток або сиропу може бути ефективним для полегшення нудоти та блювоти під час вагітності. Однак потрібно проявляти обережність, оскільки якість імбирних продуктів різниться. Перш ніж приймати препарати імбиру, слід обговорити це з фармацевтом, фельдшером-акушером або сімейним лікарем. Їжа, що містить імбир, також може допомогти.
- **Уникати подразників.** Деякі жінки вважають, що певні подразники можуть спровокувати нудоту. Наприклад, запах або емоційний стрес. Якщо можливо, уникайте всього, що може спричинити симптоми.
- **Щоб уникнути нестачі рідини в організмі (зневоднення), може допомогти вживання великої кількості рідини.** Запобігти блюванню можна, якщо пити потроху та часто, а не у великих кількостях. Намагайтеся випити щонайменше один-два літри будь-якої рідини на добу.
- **Відпочинок.** Обов'язково відпочивайте і висипайтеся на ранніх термінах вагітності. Вважається, що втома посилює нудоту та блювання під час вагітності.

Примітка: Переважно під час вагітності не слід використовувати безрецептурні засоби проти нудоти та блювання, якщо це не рекомендовано вашим лікарем, фельдшером-акушером або фармацевтом.

Коли потрібні протиблювотні препарати?

Протиблювотні препарати можуть бути необхідними та рекомендованими, якщо симптоми є постійними та тяжкими або якщо вони не усуваються після вжиття вищевказаних заходів. Хоча зазвичай рекомендують уникати прийому лікарських засобів під час вагітності, певні препарати вже багато років використовуються для лікування нудоти та блювоти під час вагітності й вважаються безпечними. Одними з найчастіше використовуваних лікарських засобів є піридоксин (вітамін B₆), доксиламін, прохлорперазин; немає доказів того, що вони шкодять дитині, яка розвивається. Якщо вони не допомагають, тільки після консультації із лікарем, можна розглянути використання метоклопраміду, ондансетрону, ранітидину й іноді преднізолону.

Завжди консультируйтесь з лікарем, місцевим фармацевтом або фельдшером-акушером, перш ніж приймати протиблювотні засоби під час вагітності.

Вони повинні повідомити вам про будь-які можливі занепокоєння щодо використання лікарських засобів від нудоти та блювання під час вагітності. Не соромтеся поставити їм будь-які запитання, перш ніж приймати ліки під час вагітності.

Найкраще використовувати ліки протягом максимально короткого часу. Деяким жінкам лікування може знадобитися протягом кількох тижнів або навіть місяців, поки симптоми не зникнуть.

Що робити, якщо ці методи лікування не дуже ефективні?

Невелика кількість жінок потребує відвідування лікарні або денного стаціонару для введення розчинів через крапельницю. Госпіталізація іноді необхідна, якщо ви не відповідаєте на лікування або не переносите його. Вам може знадобитися госпіталізація, якщо ви втрачаєте вагу або не можете вживати достатню кількість рідини і відчуваєте зневоднення.

Пам'ятайте, що не всі випадки блювання можуть бути наслідком вагітності. У вас все ще можуть бути інші захворювання, такі як кишкова інфекція або харчове отруєння. Іноді інфекція сечового міхура або нирок може спричинити блювання під час вагітності. Ви повинні терміново звернутися до лікаря, якщо у вас виникли будь-які симптоми, які вас турбують, особливо будь-який із наведених нижче симптомів: дуже темна сеча або відсутність сечі протягом більше ніж 8 год; біль у животі; висока температура; біль при сечовипусканні; головний біль, що не відповідає на парацетамол; пронос (діарея); жовтяниця; сильна слабкість або відчуття непритомності; кров у блювотних масах; багаторазове, безупинне блювання.

Рівень кетонів не слід використовувати для прийняття клінічних рішень про методи лікування або статус гідратації.²⁷ (РД 2+)

Спостережне дослідження показало, що у жінок з НмБВ та незначним збільшенням ваги в період вагітності (менше ніж 7кг протягом вагітності) підвищений ризик передчасних пологів (ВР 3,0, 95% ДІ 1,9-4,3) та низької маси тіла при народженні (менше ніж 2500г; ВР 2,8, 95% ДІ 1,7-4,3).¹⁰³ (РД 2+)

Популяційне когортне дослідження з використанням даних вторинної медичної документації показало, що НмБВ значною мірою пов'язане з низькою масою тіла при народженні (ВШ 1,12, 99% ДІ 1,08-1,17) та низькою масою тіла для певного гестаційного віку (ВШ 1,06, 99% ДІ 1,01-1,11), а також збільшенням ймовірності перебування дитини в реанімації та отримання інтенсивної терапії, хоча і з невеликим абсолютним ризиком.¹⁰⁴

Кембридзьке дослідження стосовно росту дітей також показало, що блювання протягом першого та другого триместрів вагітності було пов'язано з більшим ризиком малої ваги при народженні (ВШ 3,5 95% ДІ 1,2-10,8 $P = 0,03$), навіть якщо блювання не сприймалося як досить сильне, щоб потребувати лікування.¹⁰⁵ (РД 2+)

6.1. Оптимальні схеми регідратації для амбулаторного та стаціонарного лікування

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Найбільш відповідним засобом для в/в гідратації є фізіологічний розчин (0,9% NaCl) з додатковим вмістом калію хлориду в кожному	3	C	Немає даних, що дозволяють визначити найбільш відповідну схему введення рідини, але, з огляду на те, що у більшості жінок, госпіталізованих з НБВ, спостерігається гіпонатріємія, гіпохлоремія та гіпокаліємія,

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
пакеті, при цьому введення має здійснюватися під щоденним контролем рівня електролітів.			доцільним є застосування фізіологічного розчину (0,9% NaCl) та калію хлориду.
Використання інфузій декстрази для заміщення рідини при НБВ та НмБВ не рекомендується.	4	D	В/в заміщення рідини та електролітів, імовірно, буде найбільш важливим втручанням у лікуванні пацієток, яким потрібне амбулаторне або стаціонарне лікування при НБВ. Загальні настанови щодо інфузійної терапії у дорослих наведено у клінічній настанові NICE 174 ¹⁰⁶ . При станах з дефіцитом тіаміну розчини, що містять декстрозу, можуть спричинити енцефалопатію Верніке.

Найбільш важливим втручанням, імовірно, буде відповідне в/в заміщення рідини та електролітів. Загальні настанови щодо інфузійної терапії у дорослих наведено у клінічній настанові NICE 174.¹⁰⁶ При станах, що були пов'язані із дефіцитом тіаміну, розчини, що містять декстрозу, можуть спровокувати енцефалопатію Верніке; отже, їх слід уникати та призначати високі (наприклад, 100 мг) дози парентерального тіаміну для запобігання енцефалопатії Верніке. Розчини, що містять декстрозу, доречні при нудоті та блюванні в третьому триместрі для запобігання та лікування кетозу.¹⁰⁹ (РД 3)

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію: Лише в одному дослідженні порівнювали поєднане застосування 5% глюкози з 0,9% натрію хлорид з ізольованим 0,9% розчином натрію хлориду, не виявлено значущої різниці в епізодах блювання, тривалості застосування в/в протиблювотних засобів, тривалості перебування в лікарні або стійкості кетонурії, але нудота зменшувалася швидше в групі, де застосовували глюкозу; цей ефект розсіявся через 24 години. В/в інфузійну терапію бажано проводити в амбулаторних умовах та в умовах денного стаціонару, якщо це можливо, оскільки це було пов'язано з еквівалентними результатами задоволеності пацієток і меншою загальною кількістю днів госпіталізації в невеликих дослідженнях (Рівень доказовості 2). Чіткі шляхи доступу до амбулаторної інфузійної терапії можуть дати жінкам відчуття контролю над своїми симптомами, що може бути дуже корисним. В одному дослідженні жінки з НмБВ, рандомізовані до денного стаціонару або стаціонарного лікування, потребували лише 1-2 візитів для амбулаторного введення розчинів зі значущим зменшенням симптомів і високою задоволеністю. Стаціонарна група отримувала децю більший об'єм розчинів загалом — 5,5л (МКР 4-13л) порівняно з 4л (2-8л) у жінок у денному стаціонарі ($p < 0,01$). Двадцять вісім із 42 жінок, рандомізованих до денного стаціонару, не потребували госпіталізації для подальшого лікування. У другому дослідженні було продемонстровано, що швидка інфузійна терапія як частина амбулаторного лікування покращує досвід пацієток і була безпечною та ефективною, оскільки

60% жінок виписували після одного циклу лікування в закладі денного стаціонару 199.

Коментар робочої групи: В Україні впродовж понад десяти років у якості засобів малооб'ємної інфузійної терапії застосовуються гіпертонічні розчини багатоатомних спиртів, які мають поліфункціональну дію (регідратація, відновлення ОЦК та електролітів, дезінтоксикація, покращення реологічних властивостей крові). Особливо важливу роль у випадках нудоти і блювання вагітних з кетозом відіграє розчин ксилітолу, що справляє антикетогенний вплив. Спеціальні клінічні дослідження довели його ефективність в ліквідації кетозу, у тому числі під час вагітності. Окрім того використовують 5-6% розчин сорбітолу, що має дезінтоксикаційну, залужнювальну дію та ту, що стимулює перистальтику кишечника.²¹⁷⁻²²⁰

6.2. Як впливає НБВ або НмБВ на якість життя жінки та сім'ї?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
НБВ та НмБВ можуть негативно впливати на якість життя жінки, тому лікарі на практиці мають враховувати тяжкість симптомів у жінки у зв'язку з її якістю життя та соціальним становищем.	2-	С	Повідомлялося, що НБВ знижує якість життя, погіршує здатність жінки функціонувати у повсякденному житті, негативно впливає на стосунки з партнером та сім'єю.
Лікарям слід проводити повну оцінку як фізичного, так і психічного стану здоров'я у період вагітності та направляти на психологічну підтримку в разі такої потреби.	2+	С	Депресивні симптоми та незадовільний стан психічного здоров'я пов'язані з тяжкістю НБВ. Визнання медичними працівниками впливу цих фізичних симптомів на психічне здоров'я пацієнток, ймовірно, призведе до ефективнішого лікування пацієнток

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
<p>НмБВ може бути причиною посилення раніше наявних психічних розладів, особливо якщо призначені пероральні препарати не приймаються або не засвоюються через блювання, тому слід розглянути можливість вибору альтернативних шляхів введення, проактивного застосування протиблювотних препаратів та направлення до фахівців.</p> <p>Усім жінкам, госпіталізованим з НБВ, необхідно надавати рекомендації щодо груп підтримки пацієнок</p>	4	GPP	<p>Багато жінок та їхніх партнерів знаходять групи підтримки (наприклад, група «Підтримка вагітних, які страждають на НБВ» в Інтернеті або при особистій зустрічі надзвичайно корисними.</p>

6.2.1. Вплив НБВ або НмБВ на життєдіяльність

НмБВ знижує якість життя, погіршує здатність жінки виконувати звичні функції у повсякденному житті, негативно впливає на стосунки з партнером та сім'єю.¹¹⁰⁻¹³⁰ У жінок з НмБВ у 3-6 разів частіше, ніж у жінок з НБВ, нижча якість життя.²⁴ Постійна нудота є симптомом, який найбільш негативно впливає на якість життя.^{118,131} Крім того, причинами стресу як наслідку НБВ є відсутність розуміння та підтримки, неможливість здорового харчування, жаль про втрату позитивного досвіду вагітності, фінансові витрати, відсутність роботи, ізоляція, неможливість піклуватися про сім'ю, думка оточуючих про психосоматичний характер захворювання та відчуття небажання лікарів проводити лікування.^{112,132,133} У перехресному дослідженні за участю 243 жінок рівень стресу позитивно корелює з НБВ і негативно з соціальною підтримкою.¹³⁴ Було рекомендовано, що соціальна підтримка необхідна як доповнення до лікування, а коло підтримки має бути розширене завдяки сім'ї, друзям та медичним працівникам.¹³⁵ Когортне дослідження за участю 648 жінок показало, що наявність підтримки з боку принаймні трьох інших осіб захищає жінок із НБВ.¹¹² (РД 2–)

Необхідно надавати рекомендації щодо груп підтримки пацієнок (наприклад, група «Підтримка вагітних, які страждають на ранній токсикоз» (Pregnancy Sickness Support)), оскільки багато жінок та їхніх партнерів знаходять цю форму підтримки корисною.¹³⁶⁻¹³⁸ (РД 4)

Для жінок з НБВ важливим є подальше спостереження під час вагітності. Психологічна та соціальна підтримка має бути організована залежно від клінічних та соціальних обставин. (РД 4).

Вплив НБВ або НмБВ на психічне здоров'я

Помилкова думка про психогенну етіологію НБВ досі поширена серед медичних працівників^{137,139-143} й таке ставлення до жінок сприяє погіршенню

стану пацієнок, які страждають на НБВ та НмБВ.^{137,140,143-145} Жінки намагаються обов'язково отримувати лікування НБВ та НмБВ, незадоволені спілкуванням під час прийому і вважають медичних працівників зневажливими та нечуйними.^{143,146-149} Когортне дослідження за участю 808 жінок продемонструвало, що жінки, які вважають, що їхній медичний працівник нечуйний, частіше повідомляють про депресію та тривогу.¹⁴⁰ Рекомендується комплексний підхід, який враховує як фізичні, так і психологічні страждання при НБВ.¹⁵⁰ Теорія психогенної етіології, запропонована Фейрвезером, була піддана жорсткій критиці за погану методологію та упередженість.^{97, 151-153} Дослідження не змогли знайти переконливого зв'язку між попереднім анамнезом психологічного поганого здоров'я та наявністю НБВ¹⁵⁴⁻¹⁶⁰. Так само вони свідчать про те, що погане психічне здоров'я може посилюватися НБВ, а не викликане ним.^{114, 139, 144, 150, 157, 160-163} (РД 2+)

Симптоми депресії та погане психічне здоров'я пов'язані з тяжкістю НБВ.^{164, 165} Поганий психологічний стан жінок з НмБВ розглядається як деморалізація страждань від тривалого, важкого хронічного захворювання, і в цьому відношенні це схоже на проблеми психічного здоров'я, які виникають за інших хронічних захворювань.¹⁴⁰ (РД 2+)

НмБВ може бути причиною посилення раніше наявних психічних розладів, особливо якщо призначені пероральні препарати не приймаються або не засвоюються через блювання, тому слід розглянути можливість вибору альтернативних шляхів введення, інтенсивної терапії протиблювотними препаратами та скерування до фахівців. (РД 4)

Слід розглянути можливість фахового клінічного обстеження стосовно депресії, тривоги та післяпологової депресії. Депресія та незадовільний стан психологічного здоров'я були пов'язані з НБВ та НмБВ,^{112,113,130,144,154-157,161,164-169} але вони є наслідком захворювання, а не є причиною НБВ або НмБВ¹²⁶. В результаті проведеного у Великій Британії великого опитування, в якому взяла участь 5071 людина, було встановлено, що чверть осіб, які страждають на НмБВ, періодично повідомляли про суїцидальні думки, а 6,6% регулярно думали про самогубство через тяжкість стану, у 4,9% відбувалося переривання вагітності через НмБВ, а 52,1% міркували щодо переривання вагітності через НмБВ. Як суїцидальні думки, так і переривання бажаної вагітності пов'язані зі сприйняттям неналежної допомоги від медичних працівників. Пацієнтки, які повідомляли про вкрай погане сприйняття як первинної, так і вторинної медичної допомоги, рідше отримували пропозицію про медикаментозне лікування порівняно з тими, хто повідомив про відмінне лікування.¹⁷⁰ (РД 2++)

Когортне дослідження за участю 648 жінок показало, що симптоми депресії пов'язані з НБВ середнього та тяжкого ступеня, а наявність депресії в анамнезі не є визначальним фактором.^{112,162} (РД 2-)

Незадовільний стан психічного здоров'я може зберігатися в післяпологовому періоді, а НБВ є фактором ризику розвитку ПТСР.^{169,171,172} (РД 2+)

Консультації щодо розвитку НБВ можуть бути корисні як під час, так і після вагітності.¹⁷³ Заходи, спрямовані на подолання НмБВ, слабкої соціальної підтримки та депресії, виправдані протягом усієї вагітності.¹¹² Проспективне когортне дослідження за участю 367 жінок вказує на те, що лікарі можуть покращити лікування НБВ шляхом усунення симптомів та врахування життєвої ситуації.¹¹⁵ (РД 3)

7. Яке лікування слід призначати жінкам з НБВ або НмБВ, якщо стандартні заходи лікування виявилися неефективними у контролі симптомів нудоти та блювання?

7.1. Яку роль відіграє багатопрофільна група?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
У жінок із НБВ або НмБВ вагітних тяжкого ступеня необхідно заручитися підтримкою інших суміжних фахівців.	4	D	НБВ тяжкого ступеня або НмБВ мають багато аспектів, тому слід застосовувати комплексний підхід до оцінки та лікування.

Залучення групи з психічної допомоги до лікування жінки може покращити якість життя та здатність справлятися з наслідками ускладненої вагітності.¹¹⁰

Може знадобитися емоційна підтримка, психологічна або психіатрична допомога,^{126,177} з цілеспрямованими втручаннями, спеціально розробленими для лікування проблем психічного здоров'я, що виникають в результаті НБВ.^{154,161,175,176} (РД 2–)

Слід проконсультуватися з нутриціологами щодо ролі нутритивної підтримки. Пероральне харчування може доповнювати недостатнє споживання їжі або забезпечувати більш збалансоване споживання поживних речовин, коли жінки здатні переносити лише обмежений спектр продуктів. Медична допомога повинна бути цілісною та культурно чутливою, особливо для людей з мультиморбідністю, соціальною депривацією та іншими маргіналізованими групами.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне використовувати в клінічній практиці нижченаведену таблицю, яка містить детальну інформацію щодо лікування НБВ або НмБВ, але слід врахувати, що розчин Хартмана – торгова назва лікарського засобу до складу якого входить: натрію хлориду; калію хлориду; натрію лактату; кальцію хлориду дигідрату; магнію хлориду гексагідрату та іонний склад (Na^+ ; K^+ ; Ca^{++} ; Mg^{++} ; Cl^- ; лактат). Преднізон зареєстрований в Україні у формі кристалічного порошку (субстанції) для фармацевтичного застосування та у формі супозиторіїв ректальних. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, затвердженої Міністерством охорони здоров'я України, докузат, дроперидол та фамотидин - не рекомендовані до застосування у період вагітності, дифенгідрамі, та лансопразол протипоказані у період вагітності.

Резюме медикаментозних призначень²¹⁵

Групи препаратів	Легкі нудота та блювання PUQE-24 = <7	Помірні PUQE-24 = від 7 до 12	Тяжкі (PUQE-24 =>13) або надмірне блювання вагітних — амбулаторне лікування	Рефрактерні симптоми або в лікарні
Протиблювотні засоби і кортикостероїди	<ul style="list-style-type: none"> Імбир <p>та/або</p> <ul style="list-style-type: none"> піридоксин (вітамін B₆) 	<p>Одне з такого:</p> <ul style="list-style-type: none"> доксиламін (плюс піридоксин) метоклопрамід прохлорперазин прометазин дифенгідрамін <p>або</p> <ul style="list-style-type: none"> ондансетрон (плюс проносний/і) 	<ul style="list-style-type: none"> ондансетрон (плюс проносний/і) <p>І розглянути застосування на ніч одного з такого:</p> <ul style="list-style-type: none"> доксиламін (плюс піридоксин) золото циклізін або метоклопрамід або прометазин або прохлорперазин <p>Якщо серйозні симптоми не зникають:</p> <ul style="list-style-type: none"> розглянути кортикостероїди: преднізон/преднізолон або метилпреднізолон або гідрокортизон 	Що стосується тяжких нудоти та блювання під час вагітності або гіперемезису вагітних Перейти на парентеральне лікування в разі непереносності перорального прийому Перейти назад до перорального прийому, коли це зручно
Проносні засоби	Докузат 120 мг перорально один або два рази на добу ³ та/або макрогол перорально один або два рази на добу ³ та/або лактулоза від 15 до 30 мл перорально один або два рази на добу ³			
Кислотознижувальні препарати	-	Антагоніст рецепторів H ₂ : <ul style="list-style-type: none"> фамотидин або ранітидин <p>(якщо недоступні, використовуйте інгібітор протонної помпи)</p>	Припинити застосування антагоніста рецепторів H ₂ і почати прийом інгібітора протонної помпи: <ul style="list-style-type: none"> езомепразол або рабепразол або омепразол або лансопразол 	Продовжити застосування інгібітора протонної помпи в/в у разі непереносності перорального прийому: <ul style="list-style-type: none"> езомепразол або пантопразол або омепразол
Внутрішньовенне (в/в) лікування	-	В/в розчини від 1 до 3 разів (днів) на тиждень за потреби Додати в/в тіамін у разі поганого перорального споживання або введення глюкози		Безперервна в/в інфузійна терапія розчинами та електролітами - додати в/в тіамін у разі недостатнього перорального споживання або введення глюкози. Контроль стану дегідратації та симптомів кетогенної інтоксикації
Додаткова терапія	-	-	Розглянути можливість профілактики ВТЕ та ентерального харчування, якщо є показання	Розглянути ентеральне або повне парентеральне харчування. Профілактика ВТЕ, якщо є показання

Лікарський засіб	Пероральна доза	Парентеральна доза	Потенційні ризики	Практичні вказівки
Легкі симптоми				
Імбир	Від 200 мг до 600 мг кожні 8 годин Максимальна доза 1800 мг через 24 години ³	-	Відсутність збільшення частоти вроджених вад розвитку Печія	Перевага віддається стандартизованим виробам, а не харчовим продуктам Продається без рецепта
Піридоксин - вітамін B ₆	Від 10 мг до 50 мг кожні 6 годин Максимальна доза 200 мг за 24 години ³	-	Відсутність збільшення частоти вроджених вад розвитку Повідомлялося про сенсорну нейропатію при тривалому прийомі піридоксину в дозах >500 мг/добу	Ефективніший при застосуванні в комбінації з доксиламіном Продається без рецепта

Лікарський засіб	Пероральна доза	Парентеральна доза	Потенційні ризики	Практичні вказівки
Перша лінія				
Доксиламін	Від 6,25 мг до 25 мг на ніч, за потреби збільшити дозу до кожних 8 годин Максимальна доза 50 мг за 24 години ³	-	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти	Продається як безрецептурний снодійний засіб, але має хороші протиблювотні властивості Рекомендується застосовувати лише на ніч Одночасно слід застосовувати лише один антигістамінний препарат
Циклізин	Від 12,5 мг до 50 мг на ніч, за потреби збільшити дозу до кожних 8 годин Максимальна доза 150 мг за 24 години ³	50 мг повільно в/в кожні 8-12 годин Максимальна доза 150 мг за 24 години ³	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти	Невеликі кількості доступні у вільному продажу Рекомендується застосовувати лише на ніч Одночасно слід застосовувати лише один антигістамінний препарат
Дифенгідрамін	Від 25 мг до 50 мг на ніч, за необхідності збільшити дозу до кожних 8 годин. Максимальна доза 150 мг за 24 години ⁷	-	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти	Рекомендується застосовувати лише на ніч Одночасно слід застосовувати лише один антигістамінний препарат
Метоклопрамід	10 мг, кожні 8 год. Максимальна доза 30 мг за 24 години ⁸	10 мг в/в / в/м / п/ш кожні 8 годин Максимально 30 мг протягом 24 годин Якщо в/в – ввести щонайменше протягом 3 хвилин ⁸	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седация, антихолінергічні ефекти, депресія Рідко: екстрапірамідні побічні реакції, пізня дискінезія	Через ризик екстрапірамідних побічних реакцій на метоклопрамід його слід застосовувати з обережністю та лише для короточасного застосування: максимум 5 днів і максимальна доза 30 мг за 24 години або 0,5 мг/кг маси тіла за 24 години Якщо потрібне тривале медикаментозне лікування, краще використовувати альтернативні лікарські засоби П/ш або в/в інфузії можна розглядати як варіант у разі отримання лікарняних послуг вдома .
Прометазин	25 мг кожні 8 годин Максимальна доза 75 мг за 24 години ³	25 мг в/м кожні 6–8 годин Максимальна доза 100 мг за 24 години ³	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти	Рекомендується застосовувати лише на ніч Одночасно слід застосовувати лише один антигістамінний препарат
Прохлорперазин	Від 5 мг до 10 мг кожні 8 годин Максимальна доза 30 мг за 24 години ⁸	12,5 мг в/в кожні 8 годин за потреби Максимальна доза 37,5 мг 24 години ⁸	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти Рідко: екстрапірамідні побічні реакції, пізня дискінезія	Уникати високих доз перед пологами через можливість розвитку симптомів абстиненції, включаючи седацию, погане смоктання та труднощі з годуванням Рекомендується застосовувати лише на ніч

Лікарський засіб	Пероральна доза	Парентеральна доза	Потенційні ризики	Практичні вказівки
Друга лінія				
Ондансетрон	Від 4 мг до 8 мг кожні 8-12 годин Максимальна доза 16 мг за 24 години ⁹	Від 4 мг до 8 мг в/в кожні 8-12 годин Максимальна доза 16 мг за 24 години ⁹	Відсутність загального збільшення серйозних вроджених вад розвитку. Дані суперечливі, але може бути додатковий ризик незроцнення верхньої губи та піднебіння у 3 випадків на 10 000 і ризик дефекту міжшлункової перегородки у 3 випадків на 1000 ¹⁰ Уникати застосування в жінок із подовженням інтервалу QT	Найкраще підходить для використання вдень, щоб мінімізувати седативні протиблювотні засоби Ризик тяжкого залежного від дози закрепу - завжди призначати одночасно проносні засоби п/ш введення можна розглядати як варіант у разі отримання лікарняних послуг вдома. Використовувати лише до 10 тижня вагітності, якщо користь переважає потенційний ризик
Третя лінія				
Преднізон / Преднізолон	Від 40 мг до 50 мг один раз на день, зменшення дози протягом 7-10 днів ³ – див. практичні вказівки	-	Відсутність загального збільшення серйозних вроджених вад розвитку. Дані суперечливі, але при застосуванні до 10 тижня вагітності може виникнути додатковий ризик незроцнення верхньої губи та піднебіння. Хронічне застосування: потенційний синдром Кушинга, порушення настрою, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, передчасний розрив навколоплідних оболонок і передчасні пологи	Зменшити дозу до 10-12,5 мг/добу протягом 7-10 днів, потім по 2,5 мг/добу кожні 3 дні до мінімальної ефективної дози. Збільшити дозу фолієвої кислоти до 5 мг перорально один раз на добу, якщо призначено кортикостероїди в першому триместрі
Метилпреднізолон	-	16 мг в/в кожні 8 годин протягом 48-72 годин Максимальна доза 48 мг за 24 години ³	-	Після клінічного покращення перейти на пероральний преднізон/преднізолон Збільшити дозу фолієвої кислоти до 5 мг перорально один раз на добу, якщо призначено кортикостероїди в першому триместрі
Гідрокортизон	-	100 мг в/в кожні 12 годин протягом 48-72 годин Максимальна доза 200 мг за 24 години ³	-	-
Дроперидол	-	500 мікрограмів в/в протягом 20 хвилин кожні 6 годин за потреби Максимальна доза 2 мг за 24 години ¹¹	Відсутність підвищеного ризику вроджених вад розвитку Седативний, антихолінергічний ефекти Було пов'язано з подовженням інтервалу QT та/або шлунковою тахікардією за типом «пірует» при застосуванні в дозах, вищих за ті, які зазвичай застосовуються для лікування нудоти та блювання ⁷	Уникати високих доз перед пологами через можливість розвитку симптомів абстиненції, включаючи седацію, погане смоктання та труднощі з годуванням Цей препарат рідко використовують під час вагітності, і його слід застосовувати лише тоді, коли інші варіанти лікування виявилися неефективними через сильну седацію

Лікарський засіб	Об'єм / швидкість	Практичні вказівки
Внутрішньовенний розчин		
0,9% натрію хлорид або розчин Хартмана	1-2 л Початкова швидкість 1 л/год	Подальші в/в розчини слід вводити зі швидкістю 500-1000 мл/год або повільніше для корекції дегідратації та баланс електролітів. Додати в/в тіамін (100 мг/добу) у разі недостатнього перорального споживання або внутрішньовенного введення глюкози.
4% глюкоза і 0,18% натрію хлорид або 5% глюкоза	1 л Початкова швидкість 500 мл/год	Розглянути цей варіант, якщо жінка мала мінімальне пероральне споживання, голодування або неконтрольовану нудоту та тільки після корекції дефіциту тіаміну та виключення гіпонатріємії. Додати в/в тіамін (100 мг/добу) у разі недостатнього перорального споживання або внутрішньовенного введення глюкози.
Гіперосмолярні кристалоїдний розчини на основі багатоатомного спирту 5% ксилітолу, що містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнію хлорид) 0,1 мг або на основі 6% розчину сорбітолу, що містить сорбітолу 60,0 мг, натрію лактату (у перерахунку на 100 % речовину) 19,0 мг, натрію хлориду 6,0 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахунку на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,2 мг	По 400 мл (5-6 мл/кг), краплинно одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення) Вводити в/в краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 2,1-3 мл/кг/год або 150-210 мл/год. У дозі 400 мл (6-7 мл/кг маси тіла) протягом 3-5 днів Вводити в/в краплинно зі швидкістю 40-60 крапель за хвилину	При вираженій дегідратації, перед введенням гіперосмолярних кристалоїдних розчинів необхідно провести інфузію ізоосмолярними кристалоїдними розчинами (0,9% натрію хлорид)

в/м – внутрішньом'язово; **в/в** – внутрішньовенно; **п/ш** – підшкірно

7.2. Коли слід розглядати можливість ентерального та парентерального харчування та які ризики для матері та плода?

Парентеральне харчування слід розглядати лише як міждисциплінарний підхід, коли всі інші методи лікування не показали достатньої ефективності для контролю симптомів, оскільки воно незручне, дороге та може бути пов'язане з серйозними ускладненнями, такими як тромбоз, метаболічні порушення та інфекція.^{177,178} В одному нерандомізованому дослідженні було показано, що повне парентеральне харчування (ППХ) асоціюється зі зниженням ризику перинатальної захворюваності порівняно з пацієнтками з НмБВ, які не отримували ППХ.¹⁷⁹ (РД 2+)

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Коли всі інші медикаментозні методи лікування не показали достатньої ефективності для контролю симптомів, слід розглянути можливість ентерального або парентерального лікування з направленням до гастроентеролога та міждисциплінарного підходу паралельно з поточною медикаментозною терапією.	3	D	Повне парентеральне харчування є втручанням з високим ризиком, однак у рефрактерних випадках може бути корисним забезпечити достатнє споживання поживних речовин.

Певних критеріїв початку парентерального чи ентерального харчування немає. Їхня ефективність не встановлена. За деякими даними, вони можуть бути успішними та часто використовуються як крайній захід, коли всі інші види медикаментозної терапії виявилися неефективними і єдиним практичним варіантом є переривання вагітності.^{180, 181} Необхідний ретельний моніторинг метаболічного та електролітного балансу, супутніх ускладнень (включаючи рефідинг синдром)¹⁸² та потреб у харчуванні із застосуванням міждисциплінарного підходу. (РД 2–)

Варіанти ентерального харчування включають назогастральний, назодуоденальний або назоеюнальний зонд, черезшкірну ендоскопічну гастростомію або гастроєюностомію, які слід розглядати лише після консультації з гастроентерологом та при міждисциплінарному підході. Парентеральне харчування за допомогою периферично введеного центрального венозного катетера часто переноситься краще, ніж ентеральне харчування, проте воно пов'язане з вищим ризиком розвитку інфекції та судинних ускладнень.¹⁸³ (РД 2+)

У деяких жінок годування через назогастральний або черезшкірний ендоскопічний гастростомічний зонд збільшує ризик нудоти та блювання. Він може переноситися протягом короткого часу, але не при тривалому НБВ.¹⁸⁴ У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 116 жінок, які були госпіталізовані з приводу НмБВ у термін вагітності з 5 до 20 тижня, і були розподілені до групи ентерального (назогастрального)

зондового харчування (n=59) або стандартного лікування (n=57). Результати не відрізнялися між групами, а прихильність до протоколу була низькою через побічні ефекти в групі ентерального харчування. Багато жінок не могли переносити зондове харчування через дискомфорт, що свідчить про погану переносимість цього методу як рутинного лікування на ранніх етапах. (РД 2+)

При назоеюнальному харчуванні трубку вводять ендоскопічно або під рентгенологічним контролем в порожню кишку і харчування може здійснюватися шляхом безперервної інфузії. В одному з досліджень було показано, що попри значне покращення стану у більшості жінок протягом 48 годин, постійне блювання та позиви на блювання можуть призвести до зміщення шлункового та постпілоричного зондів для годування.¹⁸⁴ (РД 3)

Ефективним, безпечним і добре переносимим методом лікування НмБВ є годування через черезшкірну ендоскопічну гастроеюностомію (ЧЕГ-Ю), яку встановлюють під загальною анестезією у другому триместрі вагітності.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ У більшості жінок трубку видаляють після пологів. Ризик раннього зміщення трубки мінімальний у порівнянні з назоентеральним введенням¹⁸⁷. До можливих ускладнень черезшкірної ендоскопічної гастроеюностомії належать зміщення, обструкція або міграція трубки, шкірні або внутрішньочеревні абсцеси, утворення свищів, пневматоз, оклюзія та кишкова ішемія. (РД 2+).

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

Ентеральне харчування може надаватися жінці вдома або в лікарні, однак деякі жінки можуть не переносити ентерального харчування. Жінка потребуватиме багатопрофільного підходу до допомоги та нагляду з боку досвідченої команди. Повне парентеральне харчування є втручанням з високим ризиком, вимагає госпіталізації, однак у рефрактерних випадках може бути корисним для забезпечення достатнього споживання поживних речовин.

Жінки, які отримують ентеральне або повне парентеральне харчування, мають високий ризик розвитку синдрому перегодовування і потребують ретельного спостереження з повільним введенням додаткового харчування.

Парентеральне харчування слід розглядати лише як міждисциплінарний підхід, коли всі інші методи лікування не показали достатньої ефективності для контролю симптомів, оскільки воно незручне, дороге та може бути пов'язане з серйозними ускладненнями, такими як тромбоз, метаболічні порушення та інфекція. Певних критеріїв початку парентерального чи ентерального харчування немає. Їхня ефективність не встановлена. За деякими даними, вони можуть бути успішними та часто використовуються як крайній захід, коли всі інші види медикаментозної терапії виявилися неефективними і єдиним практичним варіантом є переривання вагітності. Одна серія з 85 вагітностей, пов'язаних із встановленням центрального венозного катетера, продемонструвала 25% частоту ускладнень, пов'язаних із катетером, переважно інфекцією та венозним тромбозом. Ретроспективні дослідження вагітностей, ускладнених НмБВ, які лікували за допомогою периферійного введення центрального катетера, описують частоту ускладнень від 17 до 66%.

Ці ускладнення включають сепсис, целюліт, механічну недостатність кардії, біль, а також тромбози поверхневих і глибоких вен. Цей рівень ускладнень вищий, ніж у невагітних осіб (20-26%), і цілком може бути пов'язаний зі зміненою імунною функцією та станом гіперкоагуляції під час вагітності^{199,212}.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне використовувати в клінічній практиці нижченаведену таблицю, яка містить детальну інформацію щодо лікування НБВ або НмБВ

7.3. Коли слід обговорювати питання переривання вагітності?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Перш ніж розглядати питання про переривання вагітності, необхідно випробувати всі терапевтичні заходи.	2-	С	НмБВ асоціюється із підвищеним ризиком переривання вагітності. До 10% жінок з НмБВ, які в іншому випадку не зважилися б на це, переривають вагітність у зв'язку з тяжкістю симптомів ¹⁸⁸

Близько 10% жінок з НмБВ переривають бажану вагітність через цей стан.^{137,170} За даними британської організації з підтримки вагітних, які страждають на НБВ, багатьом із цих жінок не було запропоновано весь спектр доступних методів лікування, а менш ніж 10% було запропоновано стероїди.¹⁸⁸(РД 2–)

Перш ніж прийняти рішення про єдиний можливий варіант у вигляді переривання вагітності, слід розглянути варіанти лікування, що включають протиблювотні засоби, кортикостероїди, ентеральне та парентеральне харчування, корекцію електролітних або метаболічних порушень.^{189,190} Розгляньте можливість отримання психіатричного висновку, якщо є побоювання щодо психічного здоров'я, а рішення щодо необхідності переривання вагітності має прийматися на міждисциплінарному рівні з документуванням неефективності терапії, якщо це є причиною припинення вагітності. Жінкам слід запропонувати консультацію до та після ухвалення рішення про переривання вагітності. (РД 2–)

В опитуванні 808 жінок, які зробили переривання вагітності внаслідок НБВ, у 123 (15,2%) було принаймні одне переривання вагітності через НмБВ, а у 49 (6,1%) переривання вагітності було декілька разів.¹⁹⁰ Поширеними причинами переривання вагітності були нездатність дбати про сім'ю та про себе (66,7%), страх, що вона та її дитина можуть померти (51,2%), або що у дитини будуть патологічні відхилення (22%). В одному дослідженні жінки, які перенесли переривання вагітності, з більшою ймовірністю повідомляли про негативне ставлення від осіб, які здійснювали догляд. Ініціювання швидкого та індивідуального плану лікування може знизити цей показник.¹⁸⁰ У поодиноких випадках НмБВ або його лікування можуть призвести до небезпечного для життя захворювання, а переривання вагітності розглядається як єдиний вихід.^{96,191} (РД 4).

8. Які довгострокові наслідки НБВ або надмірного блювання вагітних?

8.1. Які довгострокові наслідки НБВ або НмБВ для жінок?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Даних про значний вплив НБВ на віддалену смертність від усіх причин немає.	2++	В	У великому популяційному когортному дослідженні, проведеному у Норвегії, НБВ не було пов'язане з підвищеним ризиком віддаленої смертності від усіх причин. ¹⁹²

У жінок, які перенесли НмБВ у період вагітності, підвищений ризик розвитку післяродової депресії та ПТСР у післяпологовому періоді.	2++	В	Систематичний огляд показав значно підвищений ризик розвитку депресії та тривоги у жінок з НмБВ, який зберігається і в післяпологовому періоді. ¹²⁶ Подальше дослідження методом випадок-контроль продемонструвало довгострокові психологічні ускладнення, пов'язані з НмБВ. ¹⁶⁹
Жінок з НБВ в анамнезі слід інформувати про ризик рецидиву в період майбутньої вагітності.	2++	В	Зареєстрована частота рецидивів становила від 15% до 81%.

У жінок, які перенесли НмБВ у період вагітності, підвищений ризик розвитку післяродової депресії та посттравматичного стресового розладу у післяпологовому періоді.¹²⁶(РД 2++)

Симптоми НБВ та НмБВ повинні швидко минути після пологів. Якщо симптоми не минають, необхідно провести подальше обстеження з направленням до ендокринолога та гастроентеролога у разі потреби. В описах про клінічні випадки гіперпаратиреоз розглядається як можливий диференціальний діагноз НмБВ, який не минув після пологів.¹⁹³ (РД 4)

У систематичному огляді, опублікованому у 2019 році, було знайдено п'ять відповідних статей, у яких повідомлялося про 40350 жінок з НмБВ та вивчалася ймовірність рецидиву НмБВ при наступній вагітності.⁷ Якість цих п'яти робіт була низькою, а провести метааналіз неможливо через клінічну та статистичну неоднорідність. Зареєстрована частота рецидивів становила від 15% до 81%. У роботі зроблено висновок, що для визначення істинної частоти рецидивів НмБВ необхідно проведення проспективного поздовжнього когортного дослідження з використанням узгодженого визначення НмБВ та значущих для пацієнток результатів.⁹ (РД 2++)

8.2. Які довгострокові наслідки НБВ та НмБВ для новонародженого?

НБВ легкого та середнього ступеня не має негативного довгострокового впливу на плід, що розвивається, і може мати захисний вплив на перебіг вагітності.¹⁹⁴ (РД 2+)

Навпаки, нещодавній систематичний огляд та метааналіз дев'ятнадцяти досліджень з 619 випадками показали зв'язок із невеликим збільшенням несприятливих наслідків для здоров'я дітей, народжених жінками, які страждали на НмБВ.¹⁹⁵ Нещодавній метааналіз показав невелике збільшення ризику деяких несприятливих наслідків для здоров'я у немовлят, народжених жінками, які страждали на НмБВ, включно з тривожним розладом, раком яєчок (віком до 40 років), синдромом дефіциту уваги й гіперактивністю та аутизмом, проте окремі дослідження відрізнялися значною неоднорідністю. (РД 2–)

8.3. Які рекомендації слід надати щодо наступної вагітності?

Рекомендація	ЯД	РД	Обґрунтування рекомендації
Для зниження ризику розвитку НБВ та НмБВ у період поточної вагітності рекомендується завчасно провести модифікації способу життя/харчування та протиблювотних препаратів, які були корисними у період вагітності.	2+	В	Ризик виникнення рецидиву нижче, якщо протиблювотні препарати призначаються до початку симптомів.

Ризик рецидиву НБВ, про який повідомляють самі пацієнтки, надзвичайно високий (89%).⁶⁻⁹

У канадському дослідженні, у якому порівнювали жінок з НБВ (бал за шкалою PUQE 13 та вище), які приймали протиблювотні препарати до вагітності або до появи симптомів, з жінками, які не отримували протиблювотних препаратів, повідомлялося про меншу частоту рецидивів НмБВ у пацієток, які приймали протиблювотні препарати профілактично.¹¹¹

Крім того, у групі профілактичного застосування спостерігалось значне покращення балів за шкалою PUQE щодо тяжкості НБВ порівняно з попередньою вагітністю. Жінкам, у яких було НмБВ в період попередньої вагітності, може бути корисно почати зміни в харчуванні та способі життя, наприклад, організувати догляд за дитиною, щоб полегшити відпочинок, перейти на дієту «часто та потроху», а також почати прийом протиблювотних препаратів до або відразу після появи симптомів у період наступної вагітності.¹¹¹ (РД 2++)

Невелике рандомізоване дослідження за участю жінок, у яких раніше було НБВ, продемонструвало, що профілактичне застосування протиблювотних препаратів приводило до зменшення кількості випадків НБВ від середнього до важкого ступеня.¹⁹⁶ (РД 2++)

Жінки, у яких було діагностовано НмБВ при двох або більше вагітностях, повідомили, що раннє застосування протиблювотних препаратів сприяє зниженню кількості госпіталізацій у період наступної вагітності.¹⁴⁹ (РД 3)

9. Рекомендації для майбутніх досліджень

James Lind Alliance Priority Setting Partnership повідомило про 26 пріоритетів для досліджень.¹⁹⁷ Рекомендації на основі цієї настанови такі:

- Встановити оптимальну дозу та спосіб введення ондансетрону для досягнення максимальної ефективності за найменших побічних ефектів.
- Оцінити доцільність, економічну ефективність та задоволеність пацієток регідраційною терапією в домашніх умовах.
- Визначити найбільш ефективні комбінації препаратів для досягнення максимальної ефективності за найменших побічних ефектів.
- Розробити та оцінити заходи, спрямовані на зниження ризику негативних психологічних наслідків.
- Оцінити вплив профілактичного втручання на тяжкість та тривалість симптомів у період наступної вагітності.
- Дослідити вплив соціально-економічних факторів та етнічної

приналежності на доступ до належного догляду та лікування НБВ.

У всіх майбутніх дослідженнях слід використовувати результати дослідження «Перелік основних результатів лікування НмБВ».¹⁹⁸

10. Теми, що підлягають аудиту

- Відсоток жінок, які мають доступ до рекомендованих протиблювотних препаратів першої та другої лінії (100%) лікування НмБВ.
- Відсоток жінок, яким призначено відповідні схеми регідратації та оцінка ризику ВТЕ (100%).
- Частота переривання бажаної вагітності через НБВ або НмБВ.

11. Корисні посилання та групи підтримки

- Підтримка вагітних, які страждають на НБВ (<https://www.pregnancysicknesssupport.org.uk/>) Надає інформацію та взаємну підтримку для людей, які страждають від НБВ та НмБВ по Великій Британії
- Освітньо-науковий фонд з вивчення НмБВ (<https://www.hyperemesis.org/>)
- Інформаційна служба тератології Великої Британії (UKTIS): www.uktis.org
- bumps (оптимальне застосування лікарських засобів у період вагітності).
Лікування НБВ (<http://www.medicinesinpregnancy.org/Medicine--pregnancy/NV/>).
- Для фахівців: UKTIS. *Лікування НБВ* (<https://uktis.org/monographs/treatment-of-nausea-and-vomiting-in-pregnancy/>).

Співголови комітетів, розробники настанови, експерти та рецензенти є волонтерами, які не отримували жодної плати за свою роботу з розробки настанови. Виняток становлять залучені співробітники RCOG, які є найманими працівниками коледжу та члени Комітету з настанов, які отримували відшкодування витрат за участь у засіданнях Настанов. Додаткову інформацію про правила витрат на відрядження див. на веб-сайті RCOG.

ЗАЯВА ПРО КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

CNP повідомляє про оплату від UCB (виробника Cimzia®) за участь у консультативній раді, а також гонорари за доповідача та головування від Sanofi та UCB. MS повідомляє про плату за спікерів від Alliance Healthcare. RG є довіреною особою та скарбником у Pregnancy Sickness Support, і повідомляє про гонорар консультації від Exeltis. MN отримав підтримку стипендії на наукову підготовку, що фінансується NIHR, і повідомляє про гонорари доповідачів від Exeltis. CD, МОН та КН заявили про відсутність конфлікту інтересів. Повне розкриття інформації, що представляє інтерес для Комітету з настанов і експертів, доступне для перегляду в Інтернеті як супровідна інформація.

Прикінцеві положення настанови

Цю настанову було підготовлено від імені Королівського коледжу акушерів і гінекологів: Професор К. Нельсон-Пірсі (C Nelson-Piercy), FRCP FRCOG, Лондон; доктор К. Дін (C Dean), доктор філософії, представник зі справ пацієнтів (Підтримка вагітних, які страждають на токсикоз; доктор М Шехмар (M

Shehmar), FRCOG, Бірмінгем; доктор Р. Гедсбі (R Gadsby), Ковентрі; пані М. О'Хара (M O'Hara); доктор Г. Холдер (G Holder), MRCP, Бірмінгем; доктор К. Ходсон (K Hodson) Ньюкасл-апон-Тайн.

Розробники настанови висловлюють подяку доктору Зіве Мревльє (Ziva Mrevlje) (ентеральне харчування), доктору Мелані Нана (Melanie Nana) (Додаток IV) та доктору Аманді Ферроу (Amanda Farrow) (невідкладна медична допомога) за їхню неоціненну допомогу

Експерти-рецензенти: ХХГоловними рецензентами комітету були: доктор М. Аннаппа (M Annappa) FRCOG¹, Лінкольншир; доктор Л. Найт (L Knight) MRCOG, Ексетер; Доктор П. Тіммонс (P Timmons) MRCOG, Норвіч²

Головою комітету ухвалення настанови був: доктор МА Ледінгем (MA Ledingham) MRCOG, Глазго³; доктор Б. Магован (B Magowan) FRCOG, Мелпроуз³; пан А. Маккелві (A McKelvey) FRCOG, Норвіч⁴ та доктор Н. Потдар (N Potdar) FRCOG, Лестер⁴.

1. до червня 2021р.
2. з червня 2021р.
3. до червня 2023р.
4. з червня 2023р.

Усіх розробників настанови RCOG просять повідомляти про будь-які конфлікти інтересів. Заява з коротким викладом будь-яких конфліктів інтересів для цієї настанови доступна за адресою: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg69>.

За остаточну версію несе відповідальність комітет ухвалення настанови RCOG.

Необхідність оновлення настанови буде розглянута через 3 роки після публікації з проміжною оцінкою необхідності оновлення через 2 роки після публікації.

Королівський коледж акушерів і гінекологів видає настанови як навчальний посібник з належної клінічної практики. У настановах представлені визнані методи та прийоми клінічної практики, що ґрунтуються на опублікованих даних, для розгляду акушерами та гінекологами, а також іншими відповідними медичними працівниками. Остаточне рішення щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар або інший медичний працівник з урахуванням клінічних даних, представлених пацієнтом, та доступних варіантів діагностики та лікування.

Це означає, що Настанови RCOG відрізняються від протоколів або настанов, що видаються роботодавцями, оскільки вони не призначені для використання як нормативні вказівки, що визначають єдиний шлях лікування. Відхилення від місцевих нормативних протоколів або настанов має бути повністю задокументоване в історії хвороби пацієнта на момент ухвалення відповідного рішення.

Список літератури

1. Gadsby R, Rawson V, Dziadulewicz E, Rousseau B, Collings H. Nausea and vomiting of pregnancy and resource implications: the NVP Impact Study. *Br J Gen Pract.* Mar 2019;69(680):e217-e223. doi:10.3399/bjgp18X700745
2. Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Mar 2009;143(1):43-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.11.007
3. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol.* Jul 2002;100(1):94-100. doi:10.1016/s0029-7844(02)02024-0
4. Atanackovic G, Wolpin J, Koren G. Determinants of the need for hospital care among women with nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Invest Med.* Apr 2001;24(2):90-3.
5. Gadsby R, Ivanova D, Trevelyan E, Hutton JL, Johnson S. Nausea and vomiting in pregnancy is not just 'morning sickness': data from a prospective cohort study in the UK. *Br J Gen Pract.* 08 2020;70(697):e534-e539. doi:10.3399/bjgp20X710885
6. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG.* Dec 2005;112(12):1641-5. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00765.x
7. Dean CR, Bruin CM, O'Hara ME, et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* Jan 2020;5:100105. doi:10.1016/j.eurox.2019.100105
8. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2):e171-83.
9. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Sep 2021;100(9):1636-1643. doi:10.1111/aogs.14197
10. Fiaschi LN-PC, Deb S, King R, Tata LJ. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2019;126(10):1201–11. (Comment in: *BJOG.* 2019 Sep;126(10):1212; PMID: 31127655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31127655>, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15662>)
11. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. Fetally-encoded GDF15 and maternal GDF15 sensitivity are major determinants of nausea and vomiting in human pregnancy. *bioRxiv.* 2023:2023.06.02.542661. <https://doi.org/10.1101/2023.06.02.542661>
12. Marlena S, Fejzo KWM, Olivia First, Courtney Quan, Patrick M. Mullin. Whole-exome sequencing uncovers new variants in GDF15 associated with hyperemesis gravidarum. *Review. BJOG.* 2022;doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.17129>
13. Fejzo MS, Arzy D, Tian R, MacGibbon KW, Mullin PM. Evidence GDF15 Plays a Role in Familial and Recurrent Hyperemesis Gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Sep 2018;78(9):866-870. doi:10.1055/a-0661-0287
14. Gynaecologists RCoOa. *Developing a Green-top Guideline: guidance for developers.* London: RCOG; 2020.
15. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* Jun 1993;43(371):245-8.
16. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Nov 2021;266:15-22. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.09.004
17. Rhodes VA, Watson PM, Johnson MH. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs.* Feb 1984;7(1):33-41.
18. Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum.* Jun 1999;26(5):889-94.
19. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* May 2002;186(5 Suppl Understanding):S228-31. doi:10.1067/mob.2002.123054
20. Koren G, Piwko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol.* Apr 2005;25(3):241-4. doi:10.1080/01443610500060651

21. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard 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.* Jan 2008;198(1):71.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2007.05.051
22. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can.* Sep 2009;31(9):803-807. doi:10.1016/S1701-2163(16)34298-0
23. MacGibbon KW, Kim S, Mullin PM, Fejzo MS. HyperEmesis Level Prediction (HELP Score) Identifies Patients with Indicators of Severe Disease: a Validation Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Jan 2021;81(1):90-98. doi:10.1055/a-1309-1997
24. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 1992;167(3):648-52. doi:10.1016/s0002-9378(11)91565-8
25. Rotman P, Hassin D, Mouallem M, Barkai G, Farfel Z. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: association with abnormal liver function. *Isr J Med Sci.* Mar 1994;30(3):225-8.
26. Koot MH, Grooten IJ, Post JAMV, et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Nov 2020;254:315-320. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.014
27. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 2014;211(2):150.e1-15. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.012
28. Miele MJ, Souza RT, Calderon I, et al. Proposal of MUAC as a fast tool to monitor pregnancy nutritional status: results from a cohort study in Brazil. *BMJ Open.* May 24 2021;11(5):e047463. doi:10.1136/bmjopen-2020-047463
29. Mayimbo S HC, Kwaleyela C, Phoebe B, Chirwa E, Kaonga P, Ngoma C. Assessing Malnutrition in Pregnant Women Using the Dietary Diversity Score and the Mid-Upper Arm Circumference: A Cross-Sectional Study, Zambia. *Food and Nutrition Sciences.* 2021;11:712-725.
30. Mareschal J, Achamrah N, Norman K, Genton L. Clinical Value of Muscle Mass Assessment in Clinical Conditions Associated with Malnutrition. *J Clin Med.* Jul 17 2019;8(7)doi:10.3390/jcm8071040
31. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* Nov 2016;4(4):272-280. doi:10.1093/gastro/gow013
32. BAPEN. Malnutrition Universal Screening Tool. Worcestershire: BAPEN; 2003.
33. BAPEN. The 'MUST' Explanatory Booklet. Worcestershire: BAPEN; 2011.
34. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ.* Jun 2011;342:d3606. doi:10.1136/bmj.d3606
35. Figueroa Gray M, Hsu C, Kiel L, Dublin S. Getting through the day: a pilot qualitative study of U.S. women's experiences making decisions about anti-nausea medication during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* Dec 2018;18(1):475. doi:10.1186/s12884-018-2093-6
36. Widnes SF, Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 04 2017;216(4):375-378. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.007
37. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* Nov 2007;6(6):685-94. doi:10.1517/14740338.6.6.685
38. Erick M. Hyperemesis gravidarum: a case of starvation and altered sensorium gestosis (ASG). *Med Hypotheses.* May 2014;82(5):572-80. doi:10.1016/j.mehy.2014.02.014
39. Pacci F, Tesone A, Laudi N, et al. The Relevance of Thiamine Evaluation in a Practical Setting. *Nutrients.* Sep 13 2020;12(9)doi:10.3390/nu12092810
40. McParlin C, Carrick-Sen D, Steen IN, Robson SC. Hyperemesis in Pregnancy Study: a pilot randomised controlled trial of midwife-led outpatient care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* May 2016;200:6-10. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.02.016
41. Lombardi DG, Istwan NB, Rhea DJ, O'Brien JM, Barton JR. Measuring outpatient outcomes of emesis and nausea management in pregnant women. *Manag Care.* Nov 2004;13(11):48-52.
42. McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, et al. Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* Oct 2014;124(4):743-748. doi:10.1097/AOG.0000000000000449
43. TN K, S K, M S. Hyperemesis day centre audit (E-poster EP13.25). *BJOG.*

2013;120(Suppl 1)

44. Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy. *Drug Ther Bull.* Mar 2019;57(3):38-41. doi:10.1136/dtb.2018.000053
45. Grooten IJ, Vinke ME, Roseboom TJ, Painter RC. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Utility of Corticosteroids in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Metab Insights.* 2015;8(Suppl 1):23-32. doi:10.4137/NMI.S29532
46. Fiaschi L, Housley G, Nelson-Piercy C, et al. Assessment of discharge treatment prescribed to women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum. *Int J Clin Pract.* Jan 2019;73(1):e13261. doi:10.1111/ijcp.13261
47. 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.* Oct 2014;124(4):735-742. doi:10.1097/AOG.0000000000000479
48. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* Jun 2014;123(6):1272-1279. doi:10.1097/AOG.0000000000000242
49. Kashifard M, Basirat Z, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamia 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.
50. 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.* Sep 2018;31(18):2492-2505. doi:10.1080/14767058.2017.1342805
51. Le TN, Adler MT, Ouillette H, Berens P, Smith JA. Observational Case Series Evaluation of the Granisetron Transdermal Patch System (Sancuso) for the Management of Nausea/Vomiting of Pregnancy. *Am J Perinatol.* 07 2017;34(9):851-855. doi:10.1055/s-0037-1598652
52. Aleyasin A, Saffarieh E, Torkamandi H, et al. Comparison of Efficacy of Granisetron and Promethazine in Control of Hyperemesis Gravidarum. *J Obstet Gynaecol India.* 12 2016;66(6):409-414. doi:10.1007/s13224-015-0709-6
53. Schuster K, Bailey LB, Dimperio D, Mahan CS. Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr.* Jan 1985;39(1):75-9.
54. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev.* May 11 2016;(5):CD010607. doi:10.1002/14651858.CD010607.pub2
55. Tan PC, Yow CM, Omar SZ. A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(3):151-7. doi:10.1159/000181182
56. Pope E, Maltepe C, Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol.* Jul 2015;55(7):809-14. doi:10.1002/jcph.480
57. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy. *QJM.* Feb 1996;89(2):103-7. doi:10.1093/qjmed/89.2.103
58. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* Jan 2001;108(1):9-15. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00017.x
59. 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.* Oct 1998;179(4):921-4. doi:10.1016/s0002-9378(98)70189-9
60. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* Dec 2003;102(6):1250-4. doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.013
61. CR D, ME OH. Ginger is ineffective for hyperemesis gravidarum, and causes harm: an internet based survey of sufferers. *MIDRIS Midwifery Digest.* 2015;25(4):449-55.
62. Pereira N, Hutchinson AP, Irani M, et al. 5-millimeter Trocar-site Hernias After Laparoscopy Requiring Surgical Repair. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 May-Jun 2016;23(4):505-11. doi:10.1016/j.jmig.2016.03.001
63. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* Sep 2010;(9):CD007575. doi:10.1002/14651858.CD007575.pub2
64. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and

nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. Apr 2000;59(4):781-800. doi:10.2165/00003495-200059040-00005

65. 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*. May 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61. doi:10.1067/mob.2002.122596

66. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 10 2016;316(13):1392-1401. doi:10.1001/jama.2016.14337

67. Koren G, Clark S, Hankins GD, 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*. Mar 2015;15:59. doi:10.1186/s12884-015-0488-1

68. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA*. Oct 2013;310(15):1601-11. doi:10.1001/jama.2013.278343

69. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA, Study NBDP. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol*. 08 2018;132(2):385-394. doi:10.1097/AOG.0000000000002679

70. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 12 2018;320(23):2429-2437. doi:10.1001/jama.2018.18307

71. Lavecchia M, Chari R, Campbell S, Ross S. Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 07 2018;40(7):910-918. doi:10.1016/j.jogc.2017.10.024

72. 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*. 06 2019;86:1-13. doi:10.1016/j.reprotox.2019.03.001

73. Monograph U. Use of ondansetron in pregnancy. 2019.

74. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol*. 01 2019;83:14-20. doi:10.1016/j.reprotox.2018.10.010

75. 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*. Sep 2004;111(9):940-3. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x

76. Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, Zhao JP, Soares de Moura C, Bernatsky S. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol*. 12 2019;116:39-48. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.07.014

77. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA*. 01 2020;323(4):372-374. doi:10.1001/jama.2019.18587

78. Lemon LS, Bodnar LM, Garrard W, et al. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. *Int J Epidemiol*. 04 2020;49(2):648-656. doi:10.1093/ije/dyz255

79. J A, E J-S, N A, H P. Ondansetron Use in Early Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations - A Register Based Nationwide Cohort Study (ABSTRACT). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2003;12(Supple 1):13-14.

80. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. Feb 2013;368(9):814-23. doi:10.1056/NEJMoa1211035

81. 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

82. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. Dec 2014;50:134-7. doi:10.1016/j.reprotox.2014.10.017

83. Özdemirci SA, F Bilge, M Özdemirci, F Yılmaz, S Esinler, D Kahyaoğlu, I. The safety of ondansetron and chlorpromazine for hyperemesis gravidarum in first trimester pregnancy. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2014;20:81-4.

84. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol*. 07 2016;62:87-91. doi:10.1016/j.reprotox.2016.04.027

85. Picot C, Berard A, Grenet G, Ripoche E, Cucherat M, Cottin J. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res.* 08 2020;112(13):996-1013. doi:10.1002/bdr2.1705
86. Dormuth CR WB, Fisher A, et al. Comparison of Pregnancy Outcomes of Patient Treated With Ondansetron vx Alternative Antiemetic Medications in a Multinational, Population-Based Cohort *JAMA Network Open.* 2021;4(4)e215329. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5329
87. Agency EM. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. EMA/13239/2014 Corr. 1 ed. London: EMA; 2013.
88. Regan LA, Hoffman RS, Nelson LS. Slower infusion of metoclopramide decreases the rate of akathisia. *Am J Emerg Med.* May 2009;27(4):475-80. doi:10.1016/j.ajem.2008.03.044
89. Monograph U. Use of Corticosteroids in Pregnancy. Version 1 ed2016.
90. Sanghvi U, Thankappan KR, Sarma PS, Sali N. Assessing potential risk factors for child malnutrition in rural Kerala, India. *J Trop Pediatr.* 12 2001;47(6):350-5. doi:10.1093/tropej/47.6.350.
91. Fejzo MSPB, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM. Symptoms and Pregnancy Outcomes Associated with Extreme Weight Loss among Women with Hyperemesis Gravidarum. *Journal of Women's Health.* 2009;18(12):1981-7. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1431>.
92. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The Effect of Acid-Reducing Pharmacotherapy on the Severity of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International.* 2009;2009.
93. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ.* Aug 1992;305(6852):517-8. doi:10.1136/bmj.305.6852.517
94. Debby A, Golan A, Sadan O, Glezerman M, Shirin H. Clinical utility of esophagogastroduodenoscopy in the management of recurrent and intractable vomiting in pregnancy. *J Reprod Med.* May 2008;53(5):347-51.
95. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* Jun 2009;104(6):1541-5; quiz 1540, 1546. doi:10.1038/ajg.2009.122
96. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* May 2019;236:84-93. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.006
97. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* Jul 2009;31(7):611-620. doi:10.1016/S1701-2163(16)34240-2
98. Gynaecologists RCoOa. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. . London: RCOG; 2015.
99. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* Jan 2009;29(1):13-6. doi:10.1080/01443610802628528
100. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod.* Aug 2016;31(8):1675-84. doi:10.1093/humrep/dew128
101. Power Z, Thomson AM, Waterman H. Understanding the stigma of hyperemesis gravidarum: qualitative findings from an action research study. *Birth.* Sep 2010;37(3):237-44. doi:10.1111/j.1523-536X.2010.00411.x
102. Pregnancy Sickness Support BPAS. I could not survive another day. Improving treatment and tackling stigma: lessons from women's experience of abortion for severe pregnancy sickness. . (Par): PSS; 2015.
103. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* Feb 2006;107(2 Pt 1):285-92. doi:10.1097/01.AOG.0000195060.22832.cd
104. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse Maternal and Birth Outcomes in Women Admitted to Hospital for Hyperemesis Gravidarum: a Population-Based Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jan 2018;32(1):40-51. doi:10.1111/ppe.12416
105. Petry CJ, Ong KK, Beardsall K, Hughes IA, Acerini CL, Dunger DB. Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* May 4 2018;18(1):133. doi:10.1186/s12884-018-1786-1.

106. Excellence NIoHaC. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. NICE clinical guideline 174. (Manchester): NICE; 2013.
107. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V. Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(4):232–6. <https://doi.org/10.1159/000010189>.
108. Furyk JS, Meek RA, Egerton-Warburton D. Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database Syst Rev.* Sep 28 2015;2015(9):Cd010106. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010106.pub2>.
109. Frise CJ, Mackillop L, Joash K, Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Mar 2013;167(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.005>.
110. Mazzotta P, Stewart DE, Koren G, Magee LA. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* Mar 2001;22(1):7-12. doi:10.3109/01674820109049946
111. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* Aug 2004;24(5):530-3. doi:10.1080/01443610410001722581
112. Kramer J, Bowen A, Stewart N, Muhajarine N. Nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity and relation to psychosocial health. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2013 Jan-Feb 2013;38(1):21-7. doi:10.1097/NMC.0b013e3182748489
113. O'Brien B, Evans M, White-McDonald E. Isolation from "being alive": coping with severe nausea and vomiting of pregnancy. *Nurs Res.* 2002 Sep-Oct 2002;51(5):302-8. doi:10.1097/00006199-200209000-00006
114. Ezberci İ, Güven ES, Ustüner I, Sahin FK, Hocaoglu C. Disability and psychiatric symptoms in hyperemesis gravidarum patients. *Arch Gynecol Obstet.* Jan 2014;289(1):55-60. doi:10.1007/s00404-013-2934-5
115. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG.* Nov 2008;115(12):1484-93. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01891.x
116. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* May 2002;186(5 Suppl Understanding):S220-7. doi:10.1067/mob.2002.122605
117. Munch S. Women's experiences with a pregnancy complication: causal explanations of hyperemesis gravidarum. *Soc Work Health Care.* 2002;36(1):59-76. doi:10.1300/J010v36n01_05
118. 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.* May 2002;186(5 Suppl Understanding):S232-8. doi:10.1067/mob.2002.122604
119. Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J Perinatol.* Jan 2011;31(1):10-20. doi:10.1038/jp.2010.54
120. Smith C, Crowther C, Beilby J, Dandeaux J. The impact of nausea and vomiting on women: a burden of early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* Nov 2000;40(4):397-401. doi:10.1111/j.1479-828x.2000.tb01167.x
121. O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth.* Sep 1992;19(3):138-43. doi:10.1111/j.1523-536x.1992.tb00671.x
122. Wood H, McKellar LV, Lightbody M. Nausea and vomiting in pregnancy: blooming or bloomin' awful? A review of the literature. *Women Birth.* Jun 2013;26(2):100-4. doi:10.1016/j.wombi.2012.10.001
123. Clark S, Hughes B, McDonald SS. The Impact of Nausea and Vomiting of Pregnancy on Quality of Life: Report of a National Consumer Survey and Recommendations for Improving Care. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2013;68(Suppl 1):S1-S10.
124. Bai G, Korfage IJ, Groen EH, Jaddoe VW, Mautner E, Raat H. Associations between Nausea, Vomiting, Fatigue and Health-Related Quality of Life of Women in Early Pregnancy: The Generation R Study. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166133. doi:10.1371/journal.pone.0166133
125. Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, Solheimsnes A, Holst L. The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again - results from a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 02 2017;17(1):75. doi:10.1186/s12884-017-1249-0
126. 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*. Jan 2017;124(1):20-30. doi:10.1111/1471-0528.14180.

127. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth J, Vikanes Å. Hyperemesis gravidarum and the risk of emotional distress during and after pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):747-756. doi:10.1007/s00737-017-0770-5

128. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Jun 2018;58(3):278-290. doi:10.1111/ajo.12714

129. Beyazit F, Sahin B. Effect of Nausea and Vomiting on Anxiety and Depression Levels in Early Pregnancy. *Eurasian J Med*. Jun 2018;50(2):111-115. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.170320

130. Dean C, Bannigan K, Marsden J. Reviewing the effect of hyperemesis gravidarum on women's lives and mental health. *British Journal of Midwifery*. 2018;26(2):109-19.

131. 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. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2003;24(2):71-75.

132. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004 Oct-Dec 2004;18(4):312-28. doi:10.1097/00005237-200410000-00002

133. Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Sick leave during pregnancy: a longitudinal study of rates and risk factors in a Norwegian population. *BJOG*. Apr 2013;120(5):521-30. doi:10.1111/1471-0528.12035

134. Chou FH, Kuo SH, Wang RH. A longitudinal study of nausea and vomiting, fatigue and perceived stress in, and social support for, pregnant women through the three trimesters. *Kaohsiung J Med Sci*. Jun 2008;24(6):306-14. doi:10.1016/S1607-551X(08)70157-8

135. Soltani H, Taylor GM. Changing attitudes and perceptions to hyperemesis gravidarum. *RCM Midwives*. Dec 2003;6(12):520-4.

136. Support PS. Accessed 1 March 2016. <https://www.pregnancysicknesssupport.org.uk>

137. Foundation HEar. Hyperemesis Education and research Foundation. Accessed 1 March 2016, 2016. <https://www.hyperemesis.org>

138. A S, C S. The impact of online information on health related quality of life amongst women with nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *MIDRIS Midwifery Digest*. 2014;24:179–85.

139. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *PLoS One*. 2014;9(3):e92036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092036>.

140. Poursharif B, Korst LM, Fejzo MS, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM. The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum. *J Perinatol*. Mar 2008;28(3):176-81. doi:10.1038/sj.jp.7211906

141. Nana M TF, Bevan G, Boulding H, Kavanagh K, Dean C, Williamson C. Termination of wanted pregnancy and suicidal ideation in hyperemesis gravidarum: A mixed methods study. *Obstetric Medicine*. 2021;

142. Locock L, Alexander J, Rozmovits L. Women's responses to nausea and vomiting in pregnancy. *Midwifery*. Jun 2008;24(2):143-52. doi:10.1016/j.midw.2006.12.001

143. Sykes C, Swallow B, Gadsby R, et al. Seeking medical help for Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum in primary care seeking medical help for nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis. *MIDRIS Midwifery Digest*. 2013;23:321-6.

144. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS One*. 2011;6(11):e27678. doi:10.1371/journal.pone.0027678

145. Dean C. Does the historical stigma of hyperemesis gravidarum impact healthcare professional's attitudes and treatment towards women with the condition today? A review of recent literature. *MIDRIS Midwifery Digest*. 2016;26:186–193.

146. O'Hara M. Survey of HCP attitudes responses: form responses.

147. O'Hara M. Women's experience of hyperemesis gravidarum: results of self reported online surveys.

148. Havnen GC, Truong MB, Do MH, Heitmann K, Holst L, Nordeng H. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care*. Mar 2019;37(1):30-40. doi:10.1080/02813432.2019.1569424

149. O'Hara M. Experience of hyperemesis gravidarum in a subsequent pregnancy. *MIDRIS*. 2017;27:309–318.
150. Kim DR, Connolly KR, Cristancho P, Zappone M, Weinrieb RM. Psychiatric consultation of patients with hyperemesis gravidarum. *Arch Womens Ment Health*. Apr 2009;12(2):61-7. doi:10.1007/s00737-009-0064-7
151. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1968;102(1):135-75. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(68\)90445-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(68)90445-6).
152. Munch S. Chicken or the egg? The biological-psychological controversy surrounding hyperemesis gravidarum. *Soc Sci Med*. Oct 2002;55(7):1267-78. doi:10.1016/s0277-9536(01)00239-8
153. Swallow B. Nausea and vomiting in pregnancy: psychological and social aspects (PhD dissertation). Lincoln: University of Lincoln; 2009.
154. McCormack D, Scott-Heyes G, McCusker CG. The impact of hyperemesis gravidarum on maternal mental health and maternal-fetal attachment. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. Jun 2011;32(2):79-87. doi:10.3109/0167482X.2011.560691
155. Chou FH, Lin LL, Cooney AT, Walker LO, Riggs MW. Psychosocial factors related to nausea, vomiting, and fatigue in early pregnancy. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(2):119-25. doi:10.1111/j.1547-5069.2003.00119.x
156. Bozzo P, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) and depression: cause or effect? *Clin Invest Med*. Aug 2011;34(4):E245. doi:10.25011/cim.v34i4.15367
157. Fejzo MS, Macgibbon K. Hyperemesis gravidarum: it is time to put an end to the misguided theory of a psychiatric etiology. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Nov-Dec 2012;34(6):699-700; author reply 700-1. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.06.019
158. D'Orazio LM, Meyerowitz BE, Korst LM, Romero R, Goodwin TM. Evidence against a link between hyperemesis gravidarum and personality characteristics from an ethnically diverse sample of pregnant women: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. Jan 2011;20(1):137-44. doi:10.1089/jwh.2009.1851.
159. Bozzo P, Koren G, Nava-Ocampo AA, Einarson A. The incidence of nausea and vomiting of pregnancy (NVP): a comparison between depressed women treated with antidepressants and non-depressed women. *Clin Invest Med*. Dec 2006;29(6):347-50.
160. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *J Womens Health Gend Based Med*. Jun 2001;10(5):471-7. doi:10.1089/152460901300233948
161. Magtira A, Schoenberg FP, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. Apr 2015;41(4):512-6. <https://doi.org/10.1111/jog.12592>.
162. Aksoy H, Aksoy Ü, Karadağ Ö, et al. Depression levels in patients with hyperemesis gravidarum: a prospective case-control study. *Springerplus*. 2015;4:34. doi:10.1186/s40064-015-0820-2.
163. Kara N, Kalem M, Balci H, Kalem Z. Psychiatric Symptoms, Perceived Social Support, Coping Styles, and Dyadic Adjustment in Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. *Dusunen Adam*. 2016;29(4):307–316.
164. Yilmaz E, Yilmaz Z, Cakmak B, et al. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy of Adolescents: Relationship with Depressive Symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Feb 2016;29(1):65-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.06.010>.
165. Sahin S, Ozdemir K, Unsal A, Cevrioglu AS, Beydag KD. Evaluation of frequency of nausea and vomiting as well as depression level in pregnant women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(5):691-7.
166. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol*. Jan 2004;24(1):28-32. <https://doi.org/10.1080/01443610310001620251>.
167. Tan PC, Vani S, Lim BK, Omar SZ. Anxiety and depression in hyperemesis gravidarum: prevalence, risk factors and correlation with clinical severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Apr 2010;149(2):153-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.12.031>
168. Chou FH, Avant KC, Kuo SH, Fetzer SJ. Relationships between nausea and vomiting, perceived stress, social support, pregnancy planning, and psychosocial adaptation in a sample of mothers: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*. Aug 2008;45(8):1185-91.

<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2007.08.004>.

169. Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: a two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting. *BMJ Open*. 10 2020;10(10):e039715. doi:10.1136/bmjopen-2020-039715
170. Nana M, Tydeman F, Bevan G, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: results from a survey completed by >5000 participants. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2021;doi:10.1016/j.ajog.2021.03.006
171. Seng JS, Oakley DJ, Sampsel CM, Killion C, Graham-Bermann S, Liberzon I. Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. Jan 2001;97(1):17-22. doi:10.1016/s0029-7844(00)01097-8
172. Kjeldgaard HK, Vikanes Å, Benth J, Junge C, Garthus-Niegel S, Eberhard-Gran M. The association between the degree of nausea in pregnancy and subsequent posttraumatic stress. *Arch Womens Ment Health*. 08 2019;22(4):493-501. doi:10.1007/s00737-018-0909-z
173. Nicholson M. Women's experiences of the therapeutic value of writing about pregnancy sickness. *Counselling & Psychotherapy Research*. 2017;18(1):26-34.
174. Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:278905. doi:10.1155/2015/278905
175. Loveland Cook CA, Flick LH, Homan SM, Campbell C, McSweeney M, Gallagher ME. Posttraumatic stress disorder in pregnancy: prevalence, risk factors, and treatment. *Obstet Gynecol*. Apr 2004;103(4):710-7. doi:10.1097/01.AOG.0000119222.40241.fb
176. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Nov 2011;24(11):1307-11. doi:10.3109/14767058.2011.582904
177. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med*. Jul 2010;8:46. doi:10.1186/1741-7015-8-46
178. Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, Porter TF, Varner M. Hyperemesis in pregnancy: an evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2008;198(1):56.e1-4. doi:10.1016/j.ajog.2007.06.004
179. Peled Y, Melamed N, Hirsch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jul 2014;27(11):1146-50. doi:10.3109/14767058.2013.851187
180. Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Apr 2011;23(2):87-93. doi:10.1097/GCO.0b013e328342d208
181. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Apr 2015;94(4):359-67. doi:10.1111/aogs.12578
182. Excellence NIFHCa. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE. Updated 04 August 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/ifp/chapter/About-this-information>
183. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Sep 2008;35(3):401-17, viii. doi:10.1016/j.ogc.2008.04.002
184. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum--a preliminary study. *Clin Nutr*. Feb 2004;23(1):53-7. doi:10.1016/s0261-5614(03)00088-8
185. Serrano P VA, Garcia-Luna PP, et al. Enteral nutrition by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy in severe hyperemesis gravidarum: a report of two cases. *Clinical Nutrition*. 1998;(17):135-139.
186. Kruchko D SN, Broy C, Silas D. Percutaneous Endoscopic Jejunostomy Tube Placement for Treatment of Severe Hyperemesis Gravidarum in Pregnancy. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2020;(8)2324709620975954. doi:10.1177/2324709620975954
187. Saha S, Loranger D, Pricolo V, Degli-Esposti S. Feeding jejunostomy for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009;33(5):529-34. <https://doi.org/10.1177/0148607109333000>
188. Pregnancy Sickness Support BPAS. I could not survive another day. Improving treatment and tackling stigma: lessons from women's experience of abortion for severe pregnancy sickness. PSS.

https://www.pregnancysicknesssupport.org.uk/documents/HGbpasPSSreport_docx.pdf

189. Al-Ozairi E, Waugh JJ, Taylor R. Termination is not the treatment of choice for severe hyperemesis gravidarum: Successful management using prednisolone. *Obstet Med.* Mar 2009;2(1):34-7. doi:10.1258/om.2008.080046
190. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception.* Dec 2007;76(6):451-5. doi:10.1016/j.contraception.2007.08.009
191. MacGibbon K FM, Mullin P. Mortality Secondary to Hyperemesis Gravidarum: A Case Report. *Women's Health & Gynecology.* 2015;1
192. Fossum SV, A. V.; Naess, O.; Vos, L.; Grotmol, T.; Halvorsen, S. Hyperemesis gravidarum and long-term mortality: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2017;124(7):1080-1087. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14454>
193. Tsai W, Lee C, Cheng S, Zeng Y. Hyperparathyroidism presenting as hyperemesis and acute pancreatitis in pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore).* Apr 9 2021;100(14):e25451. doi:10.1097/MD.00000000000025451
194. Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome—A systematic review. *Reproductive Toxicology* 2014;47:77-80.
195. Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2022;227(3):414-429 e17. doi:10.1016/j.ajog.2022.03.052
196. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:809787. doi:10.1155/2013/809787
197. Dean CR, Bierma H, Clarke R, et al. A patient-clinician James Lind Alliance partnership to identify research priorities for hyperemesis gravidarum. *BMJ Open.* 01 2021;11(1):e041254. doi:10.1136/bmjopen-2020-041254.
198. Irish Medicines in Pregnancy Service: Position Statement on Ondansetron Use in Pregnancy. 23 October 2019, 2019. <https://rotunda.ie/rotunda-pdfs/IMPS%20Ondansetron%20V3%20231019.pdf#:~:text=The%20Irish%20Medicines%20in%20Pregnancy%20Service%20%28IMPS%29%20recommend,in%20national%20clin>

Додатковий список літератури

199. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, Bowyer L, Grzeskowiak L, Marnoch CA, Robinson H. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020 Feb;60(1):34-43. doi:10.1111/ajo.13084.
200. Expert consensus from the College of French Gynecologists and Obstetricians: Management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum). *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2022 Nov;50(11):700-711. French. doi: 10.1016/j.gofs.2022.09.002.
201. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 131(1):p e15-e30, January 2018. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000002456.
202. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Dec;38(12):1127-1137. doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.009.
203. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* Aug 2004;24(5):530-3. doi:10.1080/01443610410001722581.
204. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):371.
205. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2022;35(1):187-96.
206. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* May 2019;236:84-93. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
207. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* Jul 2009;31(7):611-

620. doi:10.1016/S1701-2163(16)34240-2.

208. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* Feb 2006;107(2 Pt 1):285-92. doi:10.1097/01.AOG.0000195060.22832.cd.

209. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Jul 20;19:469-484. doi: 10.2147/VHRM.S404537.

210. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *Anesth Analg.* 2018 Mar;126(3):928-944. doi: 10.1213/ANE.0000000000002530.

211. Queensland Clinical Guidelines. Venous thromboembolism (VTE) in pregnancy and the puerperium. Guideline MN20.9-V7-R25. Queensland Health. 2020. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.

212. Grooten IJ, Mol BW, van der Post JAM et al. Early nasogastric tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: the MOTHER randomised controlled trial (Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding). *BMC Preg Childbirth.* 2016;16:22.

213. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.

214. Al-Sabbak, Muhsin. (2017). Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a.

215. Clinical guideline of the Government of New South Wales. Identification and management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. (GL2022_009). (Approved By Deputy Secretary, Health System Strategy and Planning, GL2022_009 July-2022, Applies to Ministry of Health, Public Health Units https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2022_009.pdf).

216. Hussain S, Singh A, Antony B, et al. Proton Pump Inhibitors Use and Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Aug 10;11(16):4675. doi: 10.3390/jcm11164675.

217. (<https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2015/12/8733abc01136b55841fa2083b3acaad7.pdf>).

218. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85171443902&origin=resultslist> (DOI 10.30841/2708-8731.5.2023.286769).

219. Nahaichuk, V., Kozynets, H., Sharipova, V., ChirimpeyO., & Tuleubaev, B. (2023). The first results of the international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0669 on the effectiveness and safety of infusion solution Rheosorbilact® in the complex treatment of patients with burns. *Infusion & Chemotherapy*, (4), 5-12. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2023-4-5-12>; The first data on international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0691 on the efficacy and safety of Rheosorbilact® infusion in therapy of purulent peritonitis. *prmd [Internet]*. 2022 May 30 [cited 2024 Dec. 27];5(1):34-46. Available from: <https://perioperative.org.ua/index.php/prtmdc/article/view/103>;

220. Schneider, Andrea & Schettler, Anika & Markowski, Andrea & Luettig, Birgit & Momma, Michael & Seipt, Claudia & Hadem, Johannes & Wilhelmi, Michaela. (2013). Assessment of xylitol serum levels during the course of parenteral nutrition including xylitol in intensive care patients: A case control study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 33. 10.1016/j.clnu.2013.06.018; https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Mannitol,%20Sorbitol,%20Xylitol_0.pdf

Додаток І. Пояснення настанов та рівнів доказовості

Клінічні рекомендації – це «систематично розроблені твердження, які допомагають клініцистам і пацієнтам у прийнятті рішень щодо відповідного лікування для конкретних умов». Кожна настанова систематично розробляється з використанням стандартизованої методології. Точні деталі цього процесу можна знайти в посібнику RCOG Developing a Green-top Guideline: Guidance for developers. Ці рекомендації не призначені для того, щоб диктувати виключний курс ведення або лікування. Їх необхідно оцінювати з урахуванням індивідуальних потреб пацієнтів, ресурсів та обмежень, унікальних для закладу, а також відмінностей, що залежать від місця проживання. Сподіваємося, що це допоможе включити ці керівні принципи в повсякденну практику. Звертається увага на області клінічної невизначеності, де можуть бути показані подальші дослідження.

Докази, використані в цій настанові, були оцінені за допомогою наведеної нижче схеми та рекомендацій, сформульованих аналогічним чином зі стандартизованою схемою оцінювання.

Класифікація рівнів доказовості

1++	Високоякісні метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведені метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з низьким ризиком систематичної помилки
1–	Метааналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або рандомізовані контрольовані дослідження з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісні систематичні огляди досліджень типу «випадок-контроль» або когортні дослідження або високоякісні дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком факторів, що ускладнюють інтерпретацію, систематичної помилки або випадковості та високою ймовірністю наявності причинно-наслідкового зв'язку
2+	Добре проведені дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком факторів, що ускладнюють інтерпретацію, систематичної помилки або випадковості та середньою ймовірністю наявності причинно-наслідкового зв'язку
2–	Дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком факторів, що ускладнюють інтерпретацію, систематичної помилки або випадковості та значний ризик відсутності причинно-наслідкового зв'язку
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Висновок експерта

Рівень переконливості рекомендацій

A	Принаймні один метааналіз, систематичні огляди або РКД, оцінені як 1++ і безпосередньо застосовні до цільової популяції; або систематичний огляд РКД або сукупність доказів, що складається переважно з досліджень, оцінених як 1+, які безпосередньо застосовуються до цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів
B	Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2++, які безпосередньо застосовуються до цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або Екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 1++ або 1+
C	Сукупність доказів, що включає дослідження, оцінені як 2+, які безпосередньо застосовуються до цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або Екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2++
D	РД 3 або 4; або Екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2+

Принципи належної практики

✓	Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи розробників настанов.*
---	--

* у випадку, коли група розробників настанови знаходить важливий практичний момент, який вони хотіли б підкреслити, але для якого немає і навряд чи буде якое наукове підтвердження. Зазвичай це відбувається в тих випадках, коли будь-який аспект лікування вважається настільки обґрунтованим з погляду клінічної практики, що навряд чи хтось його заперечуватиме. Такі випадки зазначені в настанові та позначені знаком ✓. Слід наголосити, що вони НЕ є альтернативою рекомендаціям, що ґрунтуються на доказах, і повинні використовуватися тільки в тих випадках, коли немає альтернативних способів висвітлення проблеми.

Додаток II а. Шкала індивідуальної кількісної оцінки блювання та нудоти вагітних (PUQE)

Загальний бал - це сума відповідей на кожне із трьох запитань.

Оцінка за шкалою PUQE-24:

- легкий ступінь = 6;
- середній ступінь = 7–12;
- тяжкий ступінь = 13–15.

Система оцінки симптомів під час вагітності Motherisk PUQE-24					
За останні 24 години як часто ви відчували нудоту або біль у шлунку?	Зовсім ні (1)	1 годину або менше (2)	2–3 години (3)	4–6 годин (4)	Понад 6 годин (5)
За останні 24 години у вас була нудота чи блювання?	Не було блювання (1)	1–2 рази (2)	3–4 рази (3)	5–6 разів (4)	7 або більше разів (5)
За останні 24 години скільки разів у вас були блювотні позиви або блювотні спазми без появи мас?	Жодного разу (1)	1–2 рази (2)	3–4 рази (3)	5–6 разів (4)	7 або більше разів (5)

Скільки годин Ви спали з 24 годин? _____

Чому? _____

За шкалою від 0 до 10, як Ви оцінили б своє загальне самопочуття? _____

0 (найгірше з можливих) 10 (найкраще серед яких було до вагітності)

Чи можете Ви сказати, що спричиняє у Вас таке самопочуття? _____

Додаток II в. HELP (Шкала прогнозування рівня надмірного блювання вагітних)

Мій рівень нудоти більшу частину часу:	0	1 (Легкий)	2	3 (Середній)	4	5 (Тяжкий)
У мене _____ епізодів блювання/ добу:	0	12	3–5	6–8	9–12	13 або більше
У мене _____ епізодів блювотних позивів/спазмів на день:	0	12	3–5	6–8	9–12	13 або більше
У мене сечовипускання/ випорожнення сечового міхура:	Таке саме	Частіше через в/в введення рідин; або світлий колір	Дещо рідше, колір нормальний	Один раз на 8 годин; або злегка темно-жовтий колір	Менш ніж кожні 8 годин або темніший колір	Рідко; темний або кривавий; або неприємний запах
Сильна нудота/ блювання через 1 годину після прийому ліків АБО після вживання їжі/рідини за відсутності ліків:	0 або Без ліків	1 (Легкий)	2	3 (Середній)	4	5 (Тяжкий)
Середня кількість годин, протягом яких я не можу нормально працювати на роботі та/або вдома через блювання:	0	1–2 (кількість годин дещо менша)	3–4 (можу працювати неповний робочий день)	5–7 (можу виконувати лише невеликий обсяг роботи)	8–10 (не можу піклуватися про сім'ю)	11 + (не можу піклуватися про себе)
Я впоралася з нудотою, блюванням та блювотними позивами:	Норма	Втомлена, але настрої нормальний	Дещо нижче нормального	Можна переносити, але важко	Відчуваю труднощі: перепади настрою, емоційність	Погане самопочуття: дратівливість, депресія
Загальна кількість, яку я змогла з'їсти/ випити	Так само;	Загалом приблизно 3 прийоми їжі та	Загалом приблизно 2	1 прийом їжі та кілька чашок рідини; або	Дуже мало, <1 прийом їжі/мінімум	Нічого не підходить або не залишається у шлунку, або щоденне

ТА придушити блювотний позив <i>Середня пляшка води/велика чашка = 2 чашки/500 мл.</i>	без зниження маси тіла	6+ чашок рідини	прийоми їжі та трохи рідини	тільки рідина, або тільки їжа	рідини; або часте в/в введення	в/в введення /повне парентеральне харчування/ через назогастральний зонд
Мої ліки проти нудоти/блювання залишаються у шлунку або переносяться:	Без ліків	Завжди	Майже завжди	Інколи	Рідко	Ніколи/в/в / п/ш (помпа для п/ш)
Мої симптоми у порівнянні з останнім тижнем:	Чудово	Краще	Приблизно так само	Гірше	Набагато гірше	Набагато гірше!!!
Зниження маси тіла за останні 7 днів: ___ %	0%	1%	2%	3%	4%	5%
Кількість рецептів для лікування нудоти/блювання*	0	1	2	3	4	5+
	0 балів	1 бал/ відповідь	2 бали/ відповідь	3 бали/ відповідь	4 бали/ відповідь	5 балів/ відповідь
ВСЬОГО по кожному стовпцю = (кількість відповідей у стовпці) x (кількість балів за кожну відповідь)	0	—	—	—	—	—
ВСЬОГО для ВСІХ стовпців:	Немає/легкий < 19		Середній 20–32		Тяжкий 33–60	

Додаток III. Рекомендовані протиблювотні препарати та дози

Рекомендовані протиблювотні препарати та дози

Перша лінія

- Доксиламін та піридоксин (вітамін В6) 20/20 мг п/о на ніч, за потреби збільшити додатково на 10/10 мг вранці та 10/10 мг під час обіду.
- Циклізин 50 мг п/о, в/м або в/в кожні 8 годин
- Прохлорперазин 5–10 мг кожні 6–8 годин п/о (або 3 мг трансбуккально); 12,5 мг кожні 8 годин в/м / в/в; 25 мг ректально на добу
- Прометазин 12,5–25 мг кожні 4–8 годин п/о, в/м, в/в або ректально
- Хлорпромазин 10–25 мг кожні 4–6 годин п/о, в/в або в/м; або 50–100 мг кожні 6–8 годин ректально

Друга лінія

- Метоклопрамід 5–10 мг кожні 8 годин п/о, в/в / в/м / п/ш
- Домперидон 10 мг кожні 8 годин п/о; 30–60 мг кожні 8 годин ректально
- Ондансетрон 4 мг через 8 годин або 8 мг через 12 годин перорально; 8 мг протягом 15 хвилин кожні 12 годин внутрішньовенно; 16 мг щоденно у rectum (Жінкам, які приймають ондансетрон, можуть знадобитися проносні засоби, якщо розвивається запор)

Третя лінія

– Гідрокортизон 100 мг в/в два рази на добу, а після досягнення клінічного покращення перехід на преднізолон 40-50 мг п/о на добу з поступовим зниженням дози (5-10 мг на тиждень) до досягнення мінімальної підтримувальної дози, яка контролює симптоми. (Кортикостероїди повинні бути зарезервовані для випадків, коли стандартна терапія виявилася неефективною; на початку їх слід призначати на додаток до раніше розпочатих ефективних протиблювотних засобів. Жінкам, які приймають кортикостероїди, слід контролювати артеріальний тиск і перевіряти на цукровий діабет).

Примітки: **в/м** внутрішньом'язове; **в/в** внутрішньовенне; **п/о** пероральне.

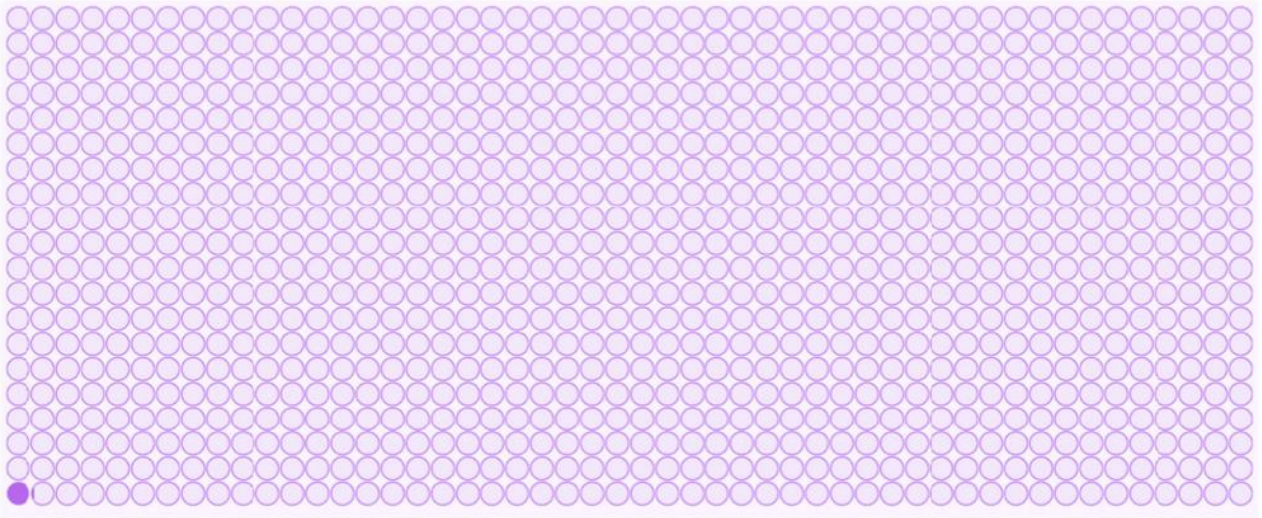
Додаток IV. Підсумок щодо ризиків

Рисунок 1. Частота орофациальних розщелин у вагітних без прийому препарату - 11 на 10 000

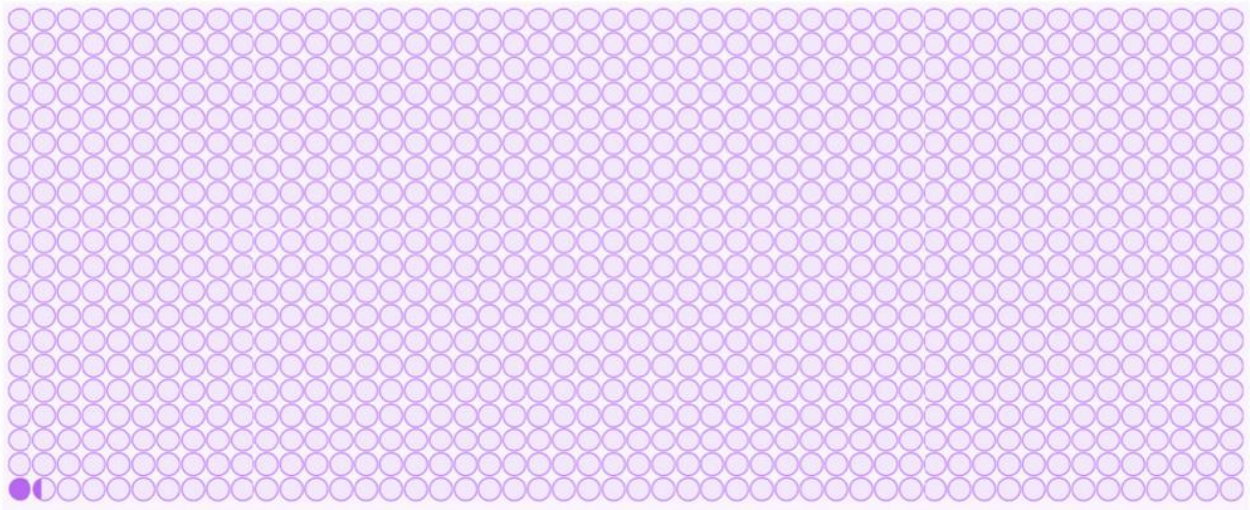


Рисунок 2. Частота орофациальних щілин у вагітних, які отримували ондансетрон - 14 на 10 000

**Додаток V Алгоритми лікування НБВ або НмБВ
на рівні первинної медичної допомоги (Va-Vb),
амбулаторного лікування (Vc),
відділення невідкладної допомоги (Vd)
стаціонарного лікування (Ve))**

Чому важливе активне лікування нудоти та блювання під час вагітності НБВ/ НмБВ?

- НБВ/ НмБВ пов'язані із серйозними наслідками для здоров'я матері та дитини
- Пацієнтки з НБВ/ НмБВ часто звертаються до первинної медичної допомоги, оскільки симптоми з'являються ще до того, як їхню вагітність записала акушерка.
- Пацієнтки, швидше за все, пробували нефармакологічні варіанти до звернення, тому вони можуть мати серйозне захворювання при першому зверненні до первинної медичної допомоги

Пункти для лікарів загальної практики:

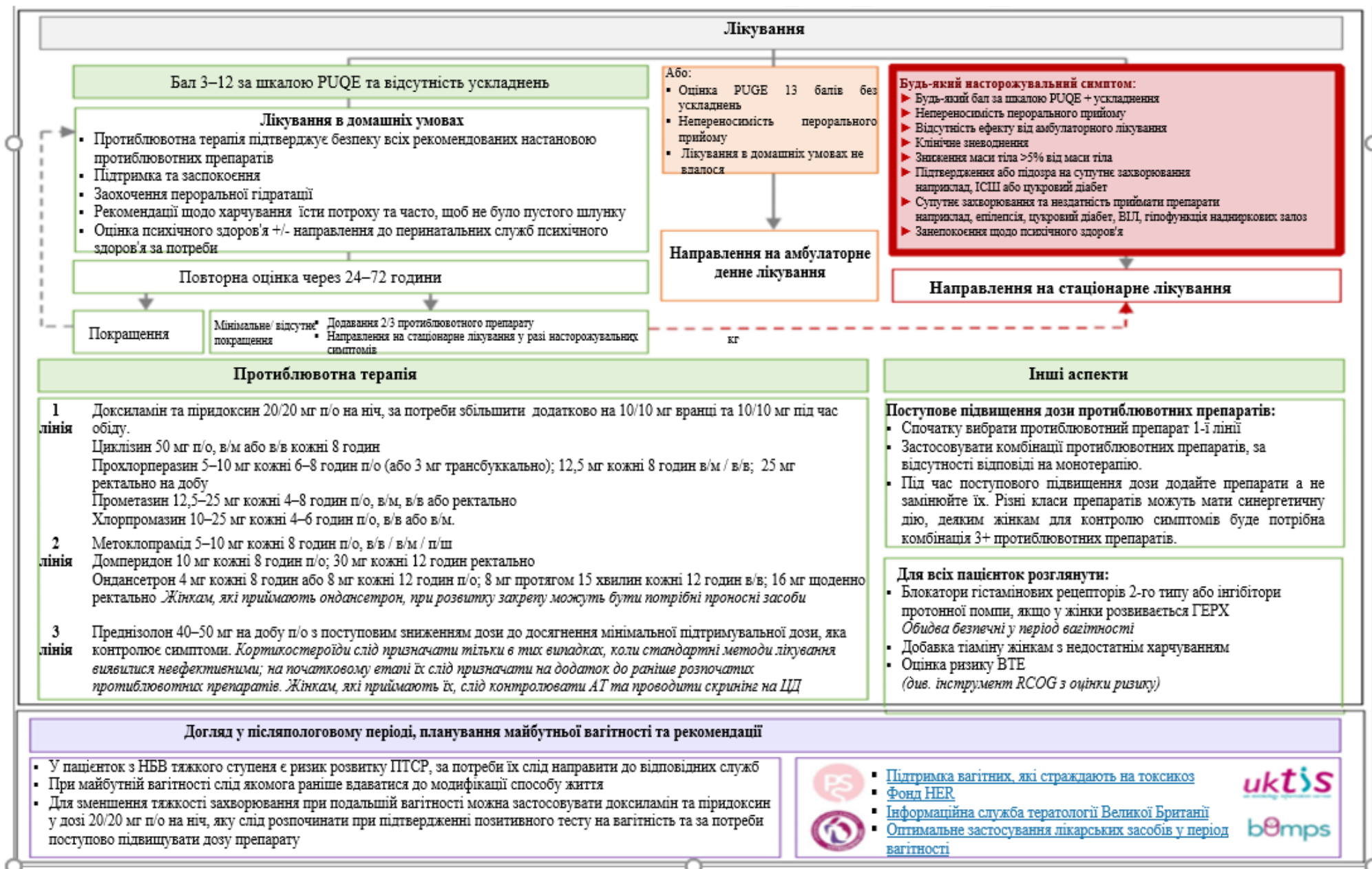
- Перевірте симптоми у пацієнток
- Існують дані про безпеку та ефективність протиблювотної терапії першої лінії, включаючи антигістамінні (H1) засоби, фенотіазини та доксиламін/піридоксин, і їх слід призначати, коли це необхідно для лікування НБВ/ НмБВ
- Пацієнткам із тяжким захворюванням знадобиться одночасно призначати декілька протиблювотних препаратів.
- Кетонурія не є показником дегідратації та не повинна використовуватися для оцінки тяжкості НБВ/ НмБВ
- Рекомендації щодо направлення до вторинної медичної допомоги включено до наведеного нижче алгоритму Королівського коледжу акушерів і гінекологів НБВ/ НмБВ
- НБВ/ НмБВ може рецидивувати під час наступних вагітностей, і попереджувальне застосування ліків може зменшити тяжкість захворювання майбутньої вагітності
- Оцінка психічного стану

Va. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні первинної медичної допомоги для лікарів загальної практики (алгоритм див. у додатку Vb)



Вб. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні первинної медичної допомоги

Початкова оцінка																									
<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ РТВ/НБВ в анамнезі <input type="checkbox"/> ▪ Птиалізм (надмірне слиновиділення) <input type="checkbox"/> ▪ Зниження маси тіла <input type="checkbox"/> ▪ Погана переносимість прийому їжі <input type="checkbox"/> ▪ Вплив на якість життя <input type="checkbox"/> ▪ Вплив на психічне здоров'я/настрій <input type="checkbox"/> <p><i>Розглянути інші причини:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Біль у животі <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми з боку СВШ <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми інфекції <input type="checkbox"/> ▪ Можлива медикаментозна причина <input type="checkbox"/> ▪ Хронічна інфекція <i>H. pylori</i> <input type="checkbox"/> 	<p>Обстеження:</p> <p><i>Спостереження:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Температура тіла <input type="checkbox"/> ▪ Частота серцевих скорочень <input type="checkbox"/> ▪ Артеріальний тиск <input type="checkbox"/> ▪ Частота дихання <input type="checkbox"/> <p><i>Фізикальний огляд:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ознаки зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Ознаки недоїдання <input type="checkbox"/> ▪ Огляд живота <input type="checkbox"/> ▪ Неврологічні симптоми <input type="checkbox"/> <p><small>Сплутаність свідомості, вістагм або атаксія мають викликати підозру на енцефалопатію Верніке</small></p>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 0.9em;"> <p>Королівський коледж акушерів і гінекологів</p> </div> </div> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="font-size: 0.8em;"> <p>Королівський коледж лікарів загальної практики</p> </div> </div> <p>Лабораторні та інструментальні дані:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Аналіз сечі за допомогою тест-смужки +/- MSU <i>нітрити можуть вказувати на інфекцію сечовивідних шляхів</i> Важливо! Кетони не є маркерами зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Сечовина та електроліти <i>оцінити наявність гіпо/гіперкаліємії, гіпонатріємії, ураження нирок</i> <input type="checkbox"/> ▪ Загальний аналіз крові <i>інфекція, підвищений рівень гемоглобіну чи гематокриту може вказувати на зневоднення</i> <input type="checkbox"/> ▪ Рівень глюкози в крові <i>для оцінки наявності цукрового діабету</i> <input type="checkbox"/> 																							
Діагностика та оцінка тяжкості																									
Документ: шкала PUQE <input style="width: 30px;" type="text"/> / <input style="width: 30px;" type="text"/> Маса тіла <input style="width: 30px;" type="text"/> кг																									
<p>Діагноз:</p> <p>РТВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ поява нудоти та/або блювання на ранніх термінах вагітності за відсутності інших причин <input type="checkbox"/> <p>НБВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нудота та блювання (одне з яких тяжке) <input type="checkbox"/> ▪ Початок до 16 тижня вагітності <input type="checkbox"/> ▪ Нездатність нормально їсти та пити <input type="checkbox"/> ▪ симптоми обмежують повсякденну діяльність <input type="checkbox"/> 	<p>Система оцінки симптомів за шкалою PUQE-24:</p> <p>За останні 24 години:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%;">Зовсім ні [1]</th> <th style="width: 10%;">≤1 год [2]</th> <th style="width: 10%;">2–3 год [3]</th> <th style="width: 10%;">4–6 год [4]</th> <th style="width: 10%;">>6 год [5]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Скільки разів у Вас було блювання?</td> <td>0 раз [1]</td> <td>1–2 рази [2]</td> <td>3–4 рази [3]</td> <td>5–6 разів [4]</td> <td>≥7 разів [5]</td> </tr> <tr> <td>Скільки разів у вас були блювотні позиви або блювотні спазми?</td> <td>0 раз [1]</td> <td>1–2 рази [2]</td> <td>3–4 рази [3]</td> <td>5–6 разів [4]</td> <td>≥7 разів [5]</td> </tr> </tbody> </table>		Зовсім ні [1]	≤1 год [2]	2–3 год [3]	4–6 год [4]	>6 год [5]	Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?						Скільки разів у Вас було блювання?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 разів [4]	≥7 разів [5]	Скільки разів у вас були блювотні позиви або блювотні спазми?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 разів [4]	≥7 разів [5]
	Зовсім ні [1]	≤1 год [2]	2–3 год [3]	4–6 год [4]	>6 год [5]																				
Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?																									
Скільки разів у Вас було блювання?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 разів [4]	≥7 разів [5]																				
Скільки разів у вас були блювотні позиви або блювотні спазми?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 разів [4]	≥7 разів [5]																				



Протиблювотна терапія

1 лінія

Доксиламін та піридоксин 20/20 мг п/о на ніч, за потреби збільшити додатково на 10/10 мг вранці та 10/10 мг під час обіду.

Циклізин 50 мг п/о, в/м або в/в кожні 8 годин

Прохлорперазин 5–10 мг кожні 6–8 годин п/о (або 3 мг трансбуккально); 12,5 мг кожні 8 годин в/м / в/в; 25 мг ректально на добу

Прометазин 12,5–25 мг кожні 4–8 годин п/о, в/м, в/в або ректально

Хлорпромазин 10–25 мг кожні 4–6 годин п/о, в/в або в/м.

2 лінія

Метоклопрамід 5–10 мг кожні 8 годин п/о, в/в / в/м / п/ш

Домперидон 10 мг кожні 8 годин п/о; 30 мг кожні 12 годин ректально

Ондансетрон 4 мг кожні 8 годин або 8 мг кожні 12 годин п/о; 8 мг протягом 15 хвилин кожні 12 годин в/в; 16 мг щоденно ректально *Жінкам, які приймають ондансетрон, при розвитку закрету можуть бути потрібні преносні засоби*

3 лінія

Преднізолон 40–50 мг на добу п/о з поступовим зниженням дози до досягнення мінімальної підтримувальної дози, яка контролює симптоми. *Кортикостероїди слід призначати тільки в тих випадках, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними; на початковому етапі їх слід призначати на додаток до раніше розпочатих протиблювотних препаратів. Жінкам, які приймають їх, слід контролювати АТ та проводити скринінг на ЦД*

Інші аспекти

Поступове підвищення дози протиблювотних препаратів:

- Спочатку вибрати протиблювотний препарат 1-ї лінії
- Застосовувати комбінації протиблювотних препаратів, за відсутності відповіді на монотерапію.
- Під час поступового підвищення дози додайте препарати а не заміняйте їх. Різні класи препаратів можуть мати синергетичну дію, деяким жінкам для контролю симптомів буде потрібна комбінація 3+ протиблювотних препаратів.

Для всіх пацієток розглянути:

- Блокатори гістамінових рецепторів 2-го типу або інгібітори протонної помпи, якщо у жінки розвивається ГЕРХ
- Обидва безпечні у період вагітності*
- Добавка тіаміну жінкам з недостатнім харчуванням
- Оцінка ризику ВТЕ
- (див. інструмент RCOG з оцінки ризику)*

Догляд у післяпологовому періоді, планування майбутньої вагітності та рекомендації

- У пацієток з НБВ важкого ступеня є ризик розвитку ПТСР, за потреби їх слід направити до відповідних служб
- При майбутній вагітності слід якомога раніше вдаватися до модифікації способу життя
- Для зменшення тяжкості захворювання при подальшій вагітності можна застосовувати доксиламін та піридоксин у дозі 20/20 мг п/о на ніч, яку слід розпочинати при підтвердженні позитивного тесту на вагітність та за потреби поступово підвищувати дозу препарату

 Підтримка вагітних, які страждають на токсикоз

 Фонд HER



 Інформаційна служба тератології Великої Британії

 Оптиміальне застосування лікарських засобів у період вагітності

 uktis

 bomps

Ус. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні амбулаторної допомоги

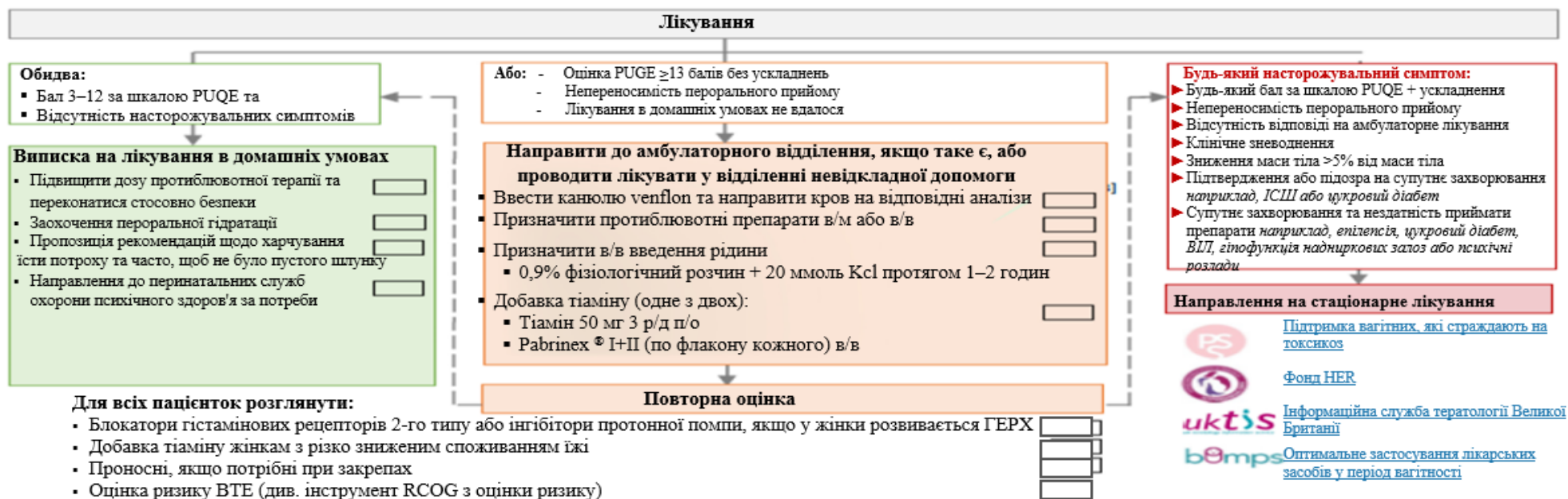
Початкова оцінка		
<p>Підтвердження діагнозу: РТВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ поява нудоти та/або блювання на ранніх термінах вагітності за відсутності інших причин <input type="checkbox"/> <p>НБВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нудота та блювання (одне з яких тяжке) <input type="checkbox"/> ▪ Початок ≤ 16 тижнів вагітності <input type="checkbox"/> ▪ Нездатність нормально їсти та пити <input type="checkbox"/> ▪ симптоми обмежують життєдіяльність <input type="checkbox"/> 	<p>Обстеження: <i>Спостереження:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Температура тіла <input type="checkbox"/> ▪ Частота серцевих скорочень <input type="checkbox"/> ▪ Артеріальний тиск <input type="checkbox"/> ▪ Частота дихання <input type="checkbox"/> <p><i>Фізикальний огляд:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ознаки зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Ознаки недоїдання <input type="checkbox"/> ▪ Огляд живота <input type="checkbox"/> ▪ Неврологічні симптоми <input type="checkbox"/> <p><i>Спутаність свідомості, ністагм або атаксія мають викликати підозру на енцефалопатію Верніке</i></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Королівський коледж акушерів і гінекологів</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Асоціація відділень допомоги на ранніх термінах вагітності</p> </div> </div> <p>Лабораторні та інструментальні дані:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Аналіз сечі тест-смужкою +/- MSU нитрити можуть вказувати на інфекцію СВШ НВ! Кетони не є маркерами зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Сечовина та електроліти оцінити наявність гіпо/гіперкаліємії, гіпонатріємії, ураження нирок <input type="checkbox"/> ▪ Загальний аналіз крові інфекція, підвищений рівень Нв чи Нст може вказувати на зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Рівень глюкози в крові для оцінки наявності цукрового діабету <input type="checkbox"/> ▪ Амілаза для оцінки наявності панкреатиту <input type="checkbox"/> ▪ АВГ у тяжких випадках виключити метаболічні порушення <input type="checkbox"/>
<p>Розглянути інші причини у пацієток, у яких є:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Біль у животі <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми з боку сечовивідних шляхів <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми інфекції <input type="checkbox"/> ▪ Можлива медикаментозна причина (наркотики) <input type="checkbox"/> ▪ Хронічна інфекція <i>H. pylori</i> <input type="checkbox"/> 	<p>Оцінка стану психічного здоров'я: <input type="checkbox"/> у разі занепокоєнь направлення до служб охорони психічного здоров'я</p>	

Оцінка ступеня тяжкості з використанням системи оцінки PUQE-24 та лікування Документ: шкала PUQE

/15

За останні 24 години:

	Зовсім ні [1]	≤1 год [2]	2–3 год [3]	4–6 год [4]	>6 год [5]
Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?					
Скільки разів у Вас було блювання?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]
Скільки разів у вас було позиви на блювоту або блювотні спазми?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]



Протиблювотна терапія

- 1 лінія**
- Доксиламін та піридоксин 20/20мг п/о на ніч, за потреби збільшити додатково на 10/10 мг вранці та 10/10 мг під час обіду.
 Циклізин 50 мг п/о, в/м або в/в кожні 8 годин
 Прохлорперазин 5–10 мг кожні 6–8 годин п/о (або 3 мг трансбуккально); 12,5 мг кожні 8 годин в/м / в/в; 25 мг ректально на добу
 Прометазин 12,5–25 мг кожні 4–8 годин п/о, в/м або в/в
 Хлорпромазин 10–25 мг кожні 4–6 годин п/о, в/в або в/м
- 2 лінія**
- Метоклопрамід 5–10 мг кожні 8 годин п/о, в/в / в/м / п/ш
 Домперидон 10 мг кожні 8 годин п/о; 30 мг кожні 12 годин ректально
 Ондансетрон 4 мг кожні 8 годин, або 8 мг кожні 12 годин п/о; 8 мг протягом 15 хвилин кожні 12 годин в/в; 16 мг на добу ректально
Жінкам, які приймають ондансетрон, при розвитку закрепку можуть бути потрібні проносні засоби
- 3 лінія**
- Преднізолон 40–50 мг на добу п/о з поступовим зниженням дози до досягнення мінімальної підтримувальної дози, яка контролює симптоми
Кортикостероїди слід призначати тільки в тих випадках, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними; на початковому етапі їх слід призначати на додаток до раніше розпочатих протиблювотних препаратів. Жінкам, які приймають їх, слід контролювати АТ та проводити скринінг на ЦД

- Поступове підвищення дози протиблювотних препаратів:**
- Спочатку вибрати протиблювотний препарат 1-ї лінії
 - У жінок, за відсутності відповіді на монотерапію протиблювотним препаратом, застосовувати комбінації препаратів
 - Коли додають препарати під час поступового підвищення дози, а не замінюють, різні класи препаратів можуть мати синергетичну дію, деяким жінкам для контролю симптомів буде потрібна комбінація 3+ протиблювотних препаратів

Коментар робочої групи: Pabrinex™ - торгова назва комбінованого препарату до складу якого входить аскорбінова кислота, піридоксин, нікотинамід, тіамін, рибофлавін та глюкози моногідрат.

Vd. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні відділення невідкладної допомоги

Початкова оцінка

Підтвердження діагнозу:

РТВ:

- поява нудоти та/або блювання на ранніх термінах вагітності за відсутності інших причин

НБВ:

- Нудота та блювання (одне з яких тяжке)
- Початок ≤ 16 тижнів вагітності
- Нездатність нормально їсти та пити
- симптоми обмежують життєдіяльність

Розглянути інші причини у пацієток, у яких є:

- Біль у животі
- Симптоми з боку сечовивідних шляхів
- Симптоми інфекції
- Можлива медикаментозна причина (наркотики)
- Хронічна інфекція *H. pylori*

Обстеження:

Спостереження:

- Температура тіла
- Частота серцевих скорочень
- Артеріальний тиск
- Частота дихання

Фізикальний огляд:

- Ознаки зневоднення
- Ознаки недоїдання
- Огляд живота
- Неврологічні симптоми

Сплутаність свідомості, ністагм або атаксія мають викликати підозру на енцефалопатію Верніке

Оцінка стану психічного здоров'я: у разі занепокоєнь направлення до служб охорони психічного здоров'я



Королівський
коледж акушерів
і гінекологів



Асоціація відділень
допомоги на ранніх
термінах вагітності

Лабораторні та інструментальні дані:

- Аналіз сечі тест-смужкою +/- MSU нитрити можуть вказувати на інфекцію *СВІІІ NB! Кетони не є маркерами зневоднення*
- Сечовина та електроліти оцінити наявність *гіпо/гіперкаліємії, гіпонатріємії, ураження нирок*
- Загальний аналіз крові інфекція, підвищений рівень *Hb* чи *Hct* може вказувати на зневоднення
- Рівень глюкози в крові для оцінки наявності цукрового діабету
- Амїлаза для оцінки наявності панкреатиту
- ABG у тяжких випадках виключити метаболічні порушення

Оцінка ступеня тяжкості з використанням системи оцінки PUQE-24 та лікування Документ: шкала PUQE

/15

За останні 24 години:

Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?

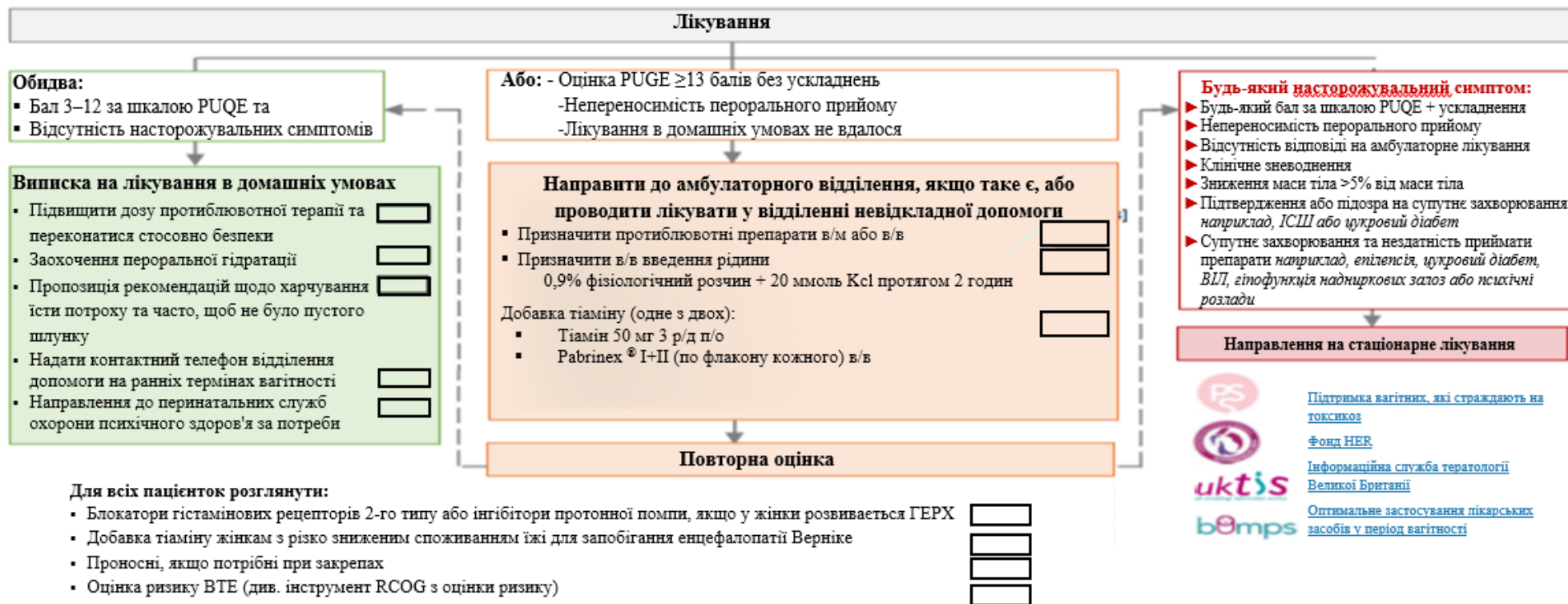
Зовсім ні [1] ≤ 1 год [2] 2–3 год [3] 4–6 год [4] > 6 год [5]

Скільки разів у Вас було блювання?

0 раз [1] 1–2 рази [2] 3–4 рази [3] 5–6 раз [4] ≥ 7 разів [5]

Скільки разів у вас було позиви на блювоту або блювотні спазми?

0 раз [1] 1–2 рази [2] 3–4 рази [3] 5–6 раз [4] ≥ 7 разів [5]



Протиблювотна терапія

1 лінія	<p>Доксиламін та піридоксин 20/20мг п/о на ніч, за потреби збільшити додатково на 10/10 мг вранці та 10/10 мг під час обіду.</p> <p>Циклизин 50 мг п/о, в/м або в/в кожні 8 годин</p> <p>Прохлорперазин 5–10 мг кожні 6–8 годин п/о (або 3 мг трансбуккально); 12,5 мг кожні 8 годин в/м або в/в; 25 мг ректально на добу</p> <p>Прометазин 12,5–25 мг кожні 4–8 годин п/о, в/м або в/в</p> <p>Хлорпромазин 10–25 мг кожні 4–6 годин п/о, в/в або в/м</p>
2 лінія	<p>Метоклопрамід 5–10 мг кожні 8 годин п/о, в/в / в/м / п/ш</p> <p>Домперидон 10 мг кожні 8 годин п/о; 30 мг кожні 12 годин ректально</p> <p>Ондансетрон 4 мг кожні 8 годин, або 8 мг кожні 12 годин п/о; 8 мг протягом 15 хвилин кожні 12 годин в/в; 16 мг на добу ректально</p> <p><i>Жінкам, які приймають ондансетрон, при розвитку закрепу можуть бути потрібні проносні засоби</i></p>
3 лінія	<p>Преднізолон 40–50 мг на добу п/о з поступовим зниженням дози до досягнення мінімальної підтримувальної дози, яка контролює симптоми</p> <p><i>Кортикостероїди слід призначати тільки в тих випадках, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними; на початковому етапі їх слід призначати на додаток до раніше розпочатих протиблювотних препаратів. Жінкам, які приймають їх, слід контролювати АТ та проводити скринінг на ЦД</i></p>

Поступове підвищення дози протиблювотних препаратів:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ початку вибрати протиблювотний препарат 1-ї лінії ▪ жінок, за відсутності відповіді на монотерапію протиблювотним препаратом, застосовувати комбінації препаратів ▪ під час поступового підвищення дози додають препарати, а не замінюють їх, різні класи препаратів можуть мати синергетичну дію, деяким жінкам для контролю симптомів буде потрібна комбінація 3+ протиблювотних препаратів

Vi. Алгоритми лікування НБВ або НмБВ на рівні стаціонару

Початкова оцінка		
<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ РТВ/НБВ в анамнезі <input type="checkbox"/> ▪ Птиалізм (надмірне слиновиділення) <input type="checkbox"/> ▪ Зниження маси тіла <input type="checkbox"/> ▪ Погана переносимість прийому їжі <input type="checkbox"/> ▪ Вплив на якість життя <input type="checkbox"/> ▪ Вплив на психічне здоров'я/настрій <input type="checkbox"/> <p><i>Розглянути інші причини у пацієнок, у яких є:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Біль у животі <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми з боку сечовивідних шляхів <input type="checkbox"/> ▪ Симптоми інфекції <input type="checkbox"/> ▪ Можлива медикаментозна причина <input type="checkbox"/> ▪ Хронічна інфекція <i>H. pylori</i> <input type="checkbox"/> 	<p>Обстеження:</p> <p><i>Спостереження:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Температура тіла <input type="checkbox"/> • Частота серцевих скорочень <input type="checkbox"/> • Артеріальний тиск <input type="checkbox"/> • Частота дихання <input type="checkbox"/> <p><i>Фізикальний огляд:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ознаки зневоднення <input type="checkbox"/> ▪ Ознаки недоїдання <input type="checkbox"/> ▪ Огляд живота <input type="checkbox"/> ▪ Неврологічні симптоми <input type="checkbox"/> <p><i>Сплутаність свідомості, ністагм або атаксія мають викликати підозру на енцефалопатію</i> <i>Верніке</i></p>	<p>Лабораторні та інструментальні дані:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналіз сечі тест-смужкою +/- MSU нітрити можуть вказувати на інфекцію СВПШ <i>NB! Кетони не є маркерами зневоднення</i> <input type="checkbox"/> • Сечовина та електроліти оцінити наявність гіпо/гіперкаліємії, гіпонатріємії, ураження нирок <input type="checkbox"/> • Загальний аналіз крові інфекція, підвищений рівень Нв чи Hct може вказувати на зневоднення <input type="checkbox"/> • Рівень глюкози в крові для оцінки наявності ЦД <input type="checkbox"/> <p><i>У рефрактерних випадках:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Дослідження функції щитоподібної залози <input type="checkbox"/> ▪ Дослідження біохімічних показників функції печінки <input type="checkbox"/> ▪ Кістковий профіль для моніторингу кальцію та фосфату <input type="checkbox"/> ▪ Амілаза для виключення панкреатиту <input type="checkbox"/> ▪ Газів артеріальної/венозної крові для виключення метаболічних порушень <input type="checkbox"/>

Діагностика та оцінка тяжкості		Документ: шкала PUQE	/15	Маса тіла	кг																								
<p>Підтвердження діагнозу:</p> <p>РТВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ поява нудоти та/або блювання на ранніх термінах вагітності за відсутності інших причин <input type="checkbox"/> <p>НБВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нудота та блювання (одне з яких тяжке) <input type="checkbox"/> ▪ Початок ≤ 16 тижнів вагітності <input type="checkbox"/> ▪ Нездатність нормально їсти та пити <input type="checkbox"/> ▪ симптоми обмежують життєдіяльність <input type="checkbox"/> 	<p>Оцінка ступеня тяжкості з використанням системи оцінки PUQE-24</p> <p><i>За останні 24 години:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 10%;">Зовсім ні</th> <th style="width: 10%;">≤1 год</th> <th style="width: 10%;">2–3 год</th> <th style="width: 10%;">4–6 год</th> <th style="width: 10%;">>6 год</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?</td> <td>[1]</td> <td>[2]</td> <td>[3]</td> <td>[4]</td> <td>[5]</td> </tr> <tr> <td>Скільки разів у Вас було блювання?</td> <td>0 раз [1]</td> <td>1–2 рази [2]</td> <td>3–4 рази [3]</td> <td>5–6 раз [4]</td> <td>≥7 разів [5]</td> </tr> <tr> <td>Скільки разів у вас було позиви на блювоту або блювотні спазми?</td> <td>0 раз [1]</td> <td>1–2 рази [2]</td> <td>3–4 рази [3]</td> <td>5–6 раз [4]</td> <td>≥7 разів [5]</td> </tr> </tbody> </table>						Зовсім ні	≤1 год	2–3 год	4–6 год	>6 год	Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	Скільки разів у Вас було блювання?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]	Скільки разів у вас було позиви на блювоту або блювотні спазми?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]
	Зовсім ні	≤1 год	2–3 год	4–6 год	>6 год																								
Як часто Ви відчували нудоту або біль у шлунку?	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]																								
Скільки разів у Вас було блювання?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]																								
Скільки разів у вас було позиви на блювоту або блювотні спазми?	0 раз [1]	1–2 рази [2]	3–4 рази [3]	5–6 раз [4]	≥7 разів [5]																								

Критерії госпіталізації та лікування

Госпіталізуйте у таких випадках:

- Будь-який бал за шкалою PUQE плюс:
- Відсутність відповіді на амбулаторне лікування
- Клінічне зневоднення
- Непереносимість перорального прийому
- Зниження маси тіла >5% від маси тіла
- Підтвердження або підозра на супутнє захворювання, *наприклад, ІСШ або ЦД*
- Супутнє захворювання та нездатність приймати препарати, *наприклад, епілесія, гіпофункція надниркових залоз, психічні розлади та ВІЛ*

Стационарне лікування:

- Призначити протиблювотні препарати в/м або в/в
- Призначити в/в введення рідин:
 - 0,9% фізіологічний розчин з калію хлоридом за умови щоденного моніторингу рівня електролітів
- Призначити добавку тіаміну (одне з двох):
 - Тіамін 50 мг 3 р/д п/о або Pabrinex® I+II (по флакону кожного) в/в
- Призначити венозну тромбoproфілактику
- Призначити блокатори гістамінових рецепторів 2-го типу або інгібітори протонної помпи жінкам з ГЕРХ
- Провести оцінку психічного здоров'я +/- направити до служби психічного здоров'я
- Заплануйте УЗД для підтвердження життєздатності, терміну вагітності, а також для проведення оцінки на наявність трофобластичної хвороби або багатоплідної вагітності
- Запитайте про закрепи і при необхідності призначте проносні засоби
- Розгляньте можливість ентерального або парентерального харчування у випадках, коли всі інші медикаментозні методи лікування не показали достатньої ефективності для контролю симптомів

Протиблювотна терапія

1 лінія	Доксиламін та піридоксин 20/20мг п/о на ніч, за потреби збільшити додатково на 10/10 мг вранці та 10/10 мг під час обіду. Циклизин 50 мг п/о, в/м або в/в кожні 8 годин Прохлорперазин 5–10 мг кожні 6–8 годин п/о (або 3 мг трансбуккально); 12,5 мг кожні 8 годин в/м або в/в; 25 мг на добу ректально Прометазин 12,5–25 мг кожні 4–8 годин п/о, в/м або в/в Хлорпромазин 10–25 мг кожні 4–6 годин п/о, в/в або в/м
2 лінія	Метоклопрамід 5–10 мг кожні 8 годин п/о, в/в / в/м / п/ш Домперидон 10 мг кожні 8 годин п/о; 30 - 60 мг на добу ректально Ондансетрон 4 мг кожні 8 годин, або 8 мг кожні 12 годин п/о; 8 мг протягом 15 хвилин кожні 12 годин в/в; 16 мг на добу ректально <i>Жінкам, які приймають ондансетрон, при розвитку закрепу можуть бути потрібні проносні засоби</i>
3 лінія	Гідрокортизон 100 мг двічі на добу в/в; потім перевести на преднізолон 40–50 мг на добу п/о з поступовим зниженням дози до досягнення мінімальної підтримувальної дози, яка контролює симптоми <i>Кортикостероїди слід призначати тільки в тих випадках, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними; на початковому етапі їх слід призначати на додаток до раніше розпочатих протиблювотних препаратів. Жінкам, які приймають їх, слід контролювати АТ та проводити скринінг на ЦД</i>

При виписці

- Підвищити дозу протиблювотної терапії та переконатися стосовно безпеки
- Заохочення пероральної гідратації
- Пропозиція рекомендацій щодо харчування їсти потроху та часто, щоб не було пустого шлунку
- Надати контактний телефон відділення допомоги на ранніх термінах вагітності

Поступове підвищення дози протиблювотних препаратів:

- Спочатку вибрати протиблювотний препарат 1-ї лінії
 - У жінок, за відсутності відповіді на монотерапію протиблювотним препаратом, застосовувати комбінації препаратів
 - Під час поступового підвищення дози додають дозу препарату, а не замінюють його
- різні класи препаратів можуть мати синергетичну дію, деяким жінкам для контролю симптомів буде потрібна комбінація 3+ протиблювотних препаратів*

Догляд у післяпологовому періоді, планування майбутньої вагітності та рекомендації

- У пацієнок з НБВ тяжкого ступеня є ризик розвитку ПТСР, за потреби їх слід направити до відповідних служб
- При майбутній вагітності слід якомога раніше вдаватися до модифікації способу життя
- Для зменшення тяжкості захворювання при подальшій вагітності можна застосовувати доксиламін та піридоксин у дозі 20/20 мг п/о на ніч, яку слід розпочинати при підтвердженні позитивного тесту на вагітність та за потреби поступово підвищувати дозу препарату



- [Підтримка вагітних, які страждають на токсикоз](#)
- [Фонд HER](#)
- [Інформаційна служба тератології Великої Британії](#)
- [Оптимальне застосування лікарських засобів у період вагітності](#)

