

Komplexní přístup k terapii hyperemesis gravidarum

Autoři:

PharmDr. Jaroslava Červeňová^{1*}, Mgr. Barbora Kováčová^{1,2}, MUDr. Vojtěch Česák³

Pracoviště:

¹ Obchodně-lékařský odbor-Klinická farmacie, Fakultní nemocnice Plzeň-Lochotín

² Univerzita Komenského v Bratislavě

³ 1. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň-Lochotín

* email: cervenovaj@fnplzen.cz

Souhrn:

V kazuistice je prezentována těhotná pacientka s těžkou hyperemesis gravidarum s metabolickou poruchou, provázenou váhovým úbytkem a iontovou dysbalancí, která byla hospitalizovaná na interní klinice (IK). Předložená kazuistika se zabývá managementem a farmakoterapií hyperemesis gravidarum, na případu konkrétní pacientky shrnuje současné doporučené postupy a též možné ovlivnění nefarmakologickými postupy. Důraz je kladen na komplexní přístup k problematice.

Cíl:

Cílem této kazuistiky je podrobně rozebrat možnosti léčby, poukázat na nefarmakologická režimová opatření a zmínit též možné intervence lékárníka v rámci řešení uvedeného problému.

Klíčová slova:

Těhotenství – těhotenské gestózy – hyperemesis gravidarum – farmakoterapie – režimová opatření – dyspepsie – poruchy metabolismu – iontová dysbalance – nemocnice – veřejná lékárna.

Charakteristika pacienta:

Žena, 32 let, 69,6 kg, 158 cm, BMI 27,9.

Rodinná anamnéza:

Otec – hypertenze.

Matka – zdravá.

Sestra – zdravá.

Syn – zdrav.

Osobní anamnéza:

Pacientka je po somatické stránce zdravá, dosud vážněji nestonající, pouze běžné dětské nemoci, operace – laserová korekce obou očí v roce 2010, úraz – distorze levého kolene při lyžování v roce 2010, bez chronické medikace, nikdy neprodělala žádnou závažnější infekci. Po gynekologické stránce bez obtíží, menstruace od 14 let, pravidelné kontroly ošetřujícím gynekologem, v minulosti jedno těhotenství, jeden porod – spontánní v termínu, bez komplikací, syn zdrav. V anamnéze žádný potrat ani umělé přerušování těhotenství.

V době přijetí na IK je pacientka v 16. týdnu těhotenství.

Abúzus:

Nekuřačka, alkohol pouze příležitostně, v těhotenství žádný, káva občas.

Rizikové faktory:

Neznámé.

Pracovně-sociální anamnéza:

Vdaná, žije s manželem. Nyní na mateřské dovolené. Dříve pracovala v administrativě.

Alergická anamnéza:

Neguje.

Léková anamnéza:

Před těhotenstvím – hormonální antikoncepce: před 1. graviditou Diane-35, po 1. porodu Cerazette, po skončení kojení Yaz do 10/2015.

V těhotenství – viz níže.

Nynější onemocnění:

Gravidní pacientka dosud interně nestonající, byla přijata překladem z gynekologicko-porodnické kliniky na interní kliniku v 16. týdnu (16+0) těhotenství pro protrahované zvracení v graviditě. Již od 5. týdne trpí nauzeou a intermitentním zvracením, užívala Torecan čípky dle potřeby, které však přinášely jen dočasné zlepšení. Potíže přesto progredovaly – cca od 14. týdne téměř kontinuální. Proto byla hospitalizována na gynekologii, kde po symptomatické terapii (léčba Degan, Ondansetron, Prothazin, Pyridoxin, infuzní terapie dle údajů z dokumentace) dochází k postupnému

zlepšení potíží a realimentaci pacientky. Pacientka byla propuštěna s ambulantní léčbou Degan tbl. 1-1-1.

Po dvou dnech od dimise avšak opět nauzea s opakovaným četným zvracením až 15-20x denně, občas i s příměsí čerstvé krve, cefalea, téměř trvalá nauzea a nemožnost per os příjmu potravy i tekutin. Pacientka tedy opět readmitována na gynekologii, maximalizována symptomatická a rehydratační léčba (PPI, antiemetika, prokinetika), ale efekt minimální, trvá nemožnost p.o. příjmu, vyplivává i sliny. Došlo k úbytku hmotnosti (ze 74,3 na 70,1 kg) a na gynekologicko-porodnické klinice byla zahájena podpůrná parenterální výživa periferním vakem. Následně byl pro poruchu metabolismu a iontovou dysbalanci s interním konziliářem domluven překlad na interní kliniku k další péči.

Laboratorní výsledky v den překlady na IK:

Bilirubin: **27** umol/l

Jaterní enzymy: AST **0,98**, ALT **1,76**, GGT 0,61, ALP 1,25, AMS 1,08 ukat/l

Bílkoviny: celková bílkovina **59,3** g/l, albumin **32,7** g/l

Dusíkaté látky: močovina **1,2** mmol/l

Minerály: Na **134**, K **3,2**, Cl 101, Ca 2,28, P 1,07, Mg **0,72** mmol/l

Acidobazická rovnováha: pH **7,46**, pO₂ 7,5 kPa, pCO₂ **3,6** kPa, BE **-4,4** mmol/l, HCO₃ **18,8** mmol/l

Odhad glomerulární filtrace podle rovnice MDRD: >1,50 ml/s

Sérový kreatinin **27** umol/l

CRP **11** mg/l

Hormony štítné žlázy: v normě

(Poznámka: Hodnoty mimo referenční rozmezí jsou uvedeny tučně.)

Medikace při překlady na IK:

5% Glucose in water for injection Fresenius	500 ml
Kabiven Peripheral inf. eml.	1920 ml
Torecan 6,5 mg supp.	1-1-1
Degan 10 mg/1 amp. i.v.	1-1-1
Apo-Ome 20 mg tbl.	1-0-1
Prothazin 25 mg tbl.	½-0-½

Otázka č. 1:

Co jsou těhotenské gestózy a jaké je jejich rozdělení?

Odpověď:

Těhotenské gestózy (toxikózy) jsou onemocnění vázaná na těhotenství (vznikají v jeho průběhu, po jeho ukončení obvykle ustupují). Neléčené gestózy mohou vést k závažným organickým poruchám. Podle doby výskytu v těhotenství se gestózy dělí na rané (v první polovině těhotenství) a pozdní.

K raným gestózám patří:

- nadměrné slinění (ptyalizmus),
- těhotenské zvracení – jeho lehčí forma se označuje vomitus matutinus, těžší forma hyperemesis gravidarum či nejzávažnější forma hyperemesis maligna, která může ženu ohrožovat na životě.

K pozdním gestózám patří zejména:

- EPH gestóza (preeklampsie) – charakterizována edémy, proteinurií, hypertenzí,
- eklampsie – záchvat tonicko-klonických křečí nebo bezvědomí jako důsledek preeklampsie,
- HELLP syndrom (z angl. zkratk: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) – hemolýza, vzestup hodnot jaterních transamináz a pokles počtu trombocytů. Představuje riziko poškození jater a rozvoj diseminované intravaskulární koagulace (DIC).

Otázka č. 2:

Co je to hyperemesis gravidarum? Jaké jsou dopady závažného zvracení? Které z nich se vyskytovaly u referované pacientky?

Odpověď:

Termínem hyperemesis gravidarum rozumíme nadměrné zvracení vyskytující se na počátku těhotenství. Jedná se o ranou těhotenskou gestózu vznikající v prvním trimestru. Závažnost obtíží se posuzuje podle doby trvání nevolnosti a počtu epizod zvracení v průběhu dne (existují skórovací systémy, např. PUQE index, Rhodes Index). Závažné zvracení má řadu negativních dopadů na organismus matky – může vést k metabolickým poruchám, iontové a minerálové dysbalanci (hypokalémie, hypochloremická metabolická alkalóza, hypomagnezémie, elevace jaterních enzymů, vzestup bilirubinu, vzestup hematokritu, ketóza) a k váhovému úbytku (váhovým úbytkem se rozumí úbytek hmotnosti o více než 5 % výchozí váhy). Typickým symptomem je nadměrné slinění – ptyalizmus. Ve svých důsledcích může mít hyperemesis gravidarum negativní vliv i na vyvíjející se plod – například se objevují častěji předčasné porody a nižší porodní váha novorozenců. Potíže tedy nelze podceňovat a dle závažnosti bývají důvodem k hospitalizaci. Incidence závažné formy hyperemesis gravidarum se pohybuje mezi 0,3 – 3,6 % těhotných žen. Ve výjimečném případě může při neléčené nebo nedostatečně léčené hyperemezi dojít až k metabolickému rozvratu a smrti matky. Jedinou terapií je v tomto případě okamžité ukončení gravidity ze zdravotních důvodů.

V uvedené kazuistice se u pacientky objevuje trvalá nauzea s opakovanými četnými atakami

zvracení. I přes dosavadní léčbu obtíže trvají a došlo k úbytku hmotnosti. Ve vstupní laboratoři se objevují iontové dysbalance, porucha acidobazické rovnováhy (metabolická alkalóza), vzestup bilirubinu, jaterních transamináz (AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza), lehký pokles celkové bílkoviny a albuminu.

Otázka č. 3:

Jaké jsou příčiny vzniku zvracení v těhotenství? Jaká je jejich četnost výskytu?

Odpověď:

Různý stupeň nauzey a občasné ranní zvracení se vyskytují na začátku těhotenství u 50-90 % těhotných. Obtíže začínají obvykle kolem 5.-6. týdne těhotenství, vrcholí v období okolo 12. týdne a většinou se zlepšují až odezní s postupujícím těhotenstvím po skončení 1. trimestru mezi 16.-20. týdnem. U některých těhotných se zvracení vyskytuje i během dne či nauzea trvale perzistuje.

Přesné příčiny vzniku jsou nejasné. Roli v patogenezi mají hormonální změny, předpokládá se pravděpodobně rychlý nárůst choriogonadotropního hormonu (HCG). Závažnější obtíže byly pozorované u žen s vyššími hladinami HCG, nicméně u žen s podobnou hladinou bývají různě vyjádřené příznaky nauzey. Kromě HCG je s rozvojem hyperemesis gravidarum spojována i vyšší hladina estradiolu. Při meta-analýze 26 studií byla potvrzena asociace mezi infekcí *Helicobacter pylori* a výskytem nauzey a zvracení v těhotenství. Existuje více teorií příčin vzniku, které však nemají jednotný závěr. Některé teorie naznačují možnou souvislost s nedostatkem mikronutrientů a vitamínů (například zinku) nebo se změnami v hladinách lipidů. Uvádí se i podíl psychických faktorů.

Otázka č. 4:

Jaké jsou rizikové faktory ovlivňující nauzeu a zvracení v těhotenství?

Odpověď:

Vážnějšími formami bývají postiženy ženy poprvé těhotné, těhotné ženy s více plody, diabetičky a ženy neurotické. Více postiženy jsou ženy, které již před těhotenstvím často trpí nauzeou a zvracením při estrogenové medikaci, migréně, či trpí mořskou nemocí (kinetózami). Některé zdroje uvádějí vyšší výskyt u mladých prvorodiček, nicméně názory nejsou jednotné. Incidence výskytu je četnější ve vyspělých zemích než v Africe a Asii. Roli jistě hrají i genetické faktory – dcery matek, které trpěly těhotenskou nevolností mají vyšší pravděpodobnost objevení se těchto obtíží, což potvrzují observační kohortové studie. Dalšími rizikovými faktory jsou gastrointestinální problémy jako pálení žáhy, gastroezofageální reflux, výskyt potíží v předchozím těhotenství a dále psychické

potíže jako negativní postoj ženy ke stávajícímu těhotenství, eventuálně úzkostné neurózy a konfliktní situace.

Otázka č. 5:

Na jaké možné jiné příčiny obtíží je třeba pomýšlet u těhotné pacientky s hyperemesis gravidarum?

Odpověď:

Vždy musí lékař vyloučit jiné diagnózy, které mohou způsobovat nauzeu a zvracení. Velmi důležité je pečlivé odebrání anamnézy pacientky, provedení důkladného klinického a laboratorního vyšetření, včetně vyšetření zobrazovacími metodami. V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet například na možnou náhlou příhodu břišní, akutní pankreatitidu, hepatopatie, migrénu a další možné somatické komorbidity. V rámci diferenciální diagnostiky byla v referovaném případě pacientka pečlivě vyšetřena specialistou a k vyloučení jiné patologie bylo dále doplněno sonografické vyšetření břicha.

Otázka č. 6:

Jaké metabolické poruchy se objevily u naší pacientky?

Odpověď:

U naší pacientky došlo laboratorně ke vzestupu bilirubinu, elevaci jaterních transamináz (AST, ALT, GGT), k hypokalémii (3,2 mmol/l), hyponatrémii (134 mmol/l), hypochloridémii (96 mmol/l), hypomagnezémii (0,72 mmol/l) a mírné metabolické alkalóze. U nemocné došlo k úbytku hmotnosti (za 2 měsíce zhubla 5 kg), objevila se ketonurie (v moči pozitivní ketolátky) a poklesla též hladina sérového albuminu na 32,7 g/l.

Otázka č. 7:

Jaký je management léčby a jaké jsou cíle léčby hyperemesis gravidarum?

Odpověď:

Cílem léčby je redukce symptomů, korekce laboratorních odchylek, prevence následků protrahovaného zvracení (malnutrice, ztráta váhy, deficit vitamínů a minerálů a hypovolémie), minimalizace vlivu na vyvíjející se plod.

Při objevení obtíží se v první řadě snažíme o ovlivnění nefarmakologickými postupy – režimovými opatřeními jako jsou změna stravovacích návyků, změna životního stylu, jakožto i metodami alternativní medicíny. Pro redukci stresu a zlepšení psychické pohody je užitečná psychoterapie.

Některým pacientkám může pomoci akupunktura a akupresura, hypnóza, homeopatie, tedy metody, které jsou v těhotenství bezpečné a lze je navrhnout k vyzkoušení. Teprve při neúspěchu výše uvedených metod se volí vhodná farmakoterapie. Nicméně, v závažných případech je úlohou farmaceuta jako zdravotníka první linie upozornit pacienta na možná rizika a doporučit okamžitou návštěvu specialisty nebo lůžkového zařízení. Při těžkém zvracení je třeba pacientku rehydratovat, korigovat případné minerální dysbalance a laboratorní odchylky, postupně realimentovat. Pacientka s těžkou hyperemesis gravidarum patří do péče lékaře. Pokud u ženy dochází ke ztrátě hmotnosti, je třeba zvážit enterální či parenterální nutrici k zajištění výživových potřeb a prevenci malnutrice. U těhotných se též doporučuje kontrola hladin hormonů štítné žlázy.

Po kompletní remisi obtíží se doporučuje pokračovat ve farmakoterapii minimálně týden. Poté lze zkusit léky vysadit a sledovat odpověď pacientky a při případném zhoršení léky vrátit do terapie. Většina pacientek se mezi 16.-20. týdnem bez farmakoterapie obejde a jen vzácně je třeba pokračovat u žen po 20. týdnu těhotenství.

Otázka č. 8:

Jaká nefarmakologická doporučení a režimová opatření lze doporučit těhotné ženě s hyperemesis gravidarum (možnosti nefarmakolog. ovlivnění stavu)?

Odpověď:

Prekoncepčně lze každé ženě doporučit užívání vitamínových přípravků s obsahem kyseliny listové minimálně 3 měsíce před otěhotněním a důsledné řešení případných gastrointestinálních obtíží.

Při výskytu obtíží v těhotenství v první řadě edukujeme pacientku o zásadách stravování těhotné ženy.

Vhodný stravovací režim zahrnuje časté požívání malých porcí, nutná je pravidelná strava se zařazením svačín do jídelníčku. Jíst po malých soustech, může pomoci zařazení večerních či nočních jídel. Při nevolnosti upřednostnit tužší jídla, vyhýbat se kořeněným, aromatickým, dráždivým jídlům. Snášenlivost jednotlivých potravin je třeba individuálně vyzkoušet a vyhnout se spouštěčům nauzey a zvracení. Těhotná by obecně měla dbát na zásady zdravého stravování s dostatkem kvalitní bílkoviny a zvýšit příjem kyseliny listové (například konzumací listové zeleniny, chřestu, brambor, vlašských ořechů...).

Důležitý je též pitný režim. Nedoporučuje se pít 30 minut před a po jídle kvůli pocitu plného žaludku. Doporučuje se popíjet po malých doušcích, mezi jídly. Lépe tolerovaná bývá studená voda či kyselé nápoje, eventuálně lze vyzkoušet cumláni kostek ledu.

Je třeba též změnit životní styl, zpomalit tempo, více odpočívat a méně pracovat.

Otázka č. 9:

Jaké další intervence lze provést volně prodejnými přípravky a doplňky stravy v rámci poradenství ve veřejné lékárně?

Odpověď:

Z volně prožených léčivých přípravků a doplňků stravy lze nabídnout:

- **Multivitaminové přípravky** určené speciálně pro těhotné ženy (doplnění vitamínů a minerálů, zejména kyseliny listové, thiaminu, pyridoxinu, dále magnezia, vápníku...), u těhotných s nauzeou a zvracením je obecně suplementace vitamíny a minerály vhodná. Vhodné je upozornit, že výživové doplňky mohou paradoxně nauzeu vyvolávat, zejména pokud se užívají nalačno.
- **Pyridoxin 20 mg tbl.** v dávce 3 až 4 tbl denně. Pyridoxin zlepšuje příznaky nauzey.
- **Magnezium** – vhodné k doplnění při nedostatku či při svalových křečích. Dávkování závisí na typu zvoleného přípravku dle obsahu magnezia (různý obsah v jednotlivých přípravcích). Obecně se při nedostatku hořčíku doporučuje denní substituce 300 mg Mg²⁺, přičemž v závažných případech lze dávku zdvojnásobit. V lékárenské praxi tedy můžeme doporučit například Magnesium šumivé tablety s obsahem 250 mg hořčíku v dávce 1 až maximálně 2 tablety denně.
- Doplňky stravy se **zázvorem** (lízátka, tablety), eventuálně zázvorový čaj či strava s obsahem zázvorového kořene. Pokud se užívá ve formě extraktu, doporučuje se užívat v dávce 1-1,5 g/den – vhodný dávkový režim je například 250 mg kapsle 4x denně. V meta-analýze 12 randomizovaných studií (n = 1278 těhotných žen) zázvor zlepšoval nauzeu ve srovnání s placebem, ale signifikantně nesnižoval frekvenci zvracení. Zázvor je možnou pomocí zejména u mírnějších forem nauzey a zvracení v těhotenství.

Otázka č. 10:

Jaké jsou možnosti farmakoterapie nauzey a zvracení v těhotenství?

Odpověď:

Pro farmakoterapii hyperemesis gravidarum se používají antiemetika. Jejich použití v této indikaci je dle SPC jednotlivých léčivých přípravků vždy off-label, jelikož jsou dostupné pouze omezené údaje o jejich bezpečnosti v těhotenství. K dispozici jsou většinou pouze údaje z animálních studií. Co se týká doporučených postupů pro léčbu, Česká gynekologická a porodnická společnost neuvádí žádný doporučený postup léčby těhotenského zvracení. Česká lékárnická komora vydala pouze obecný doporučený postup Léky v těhotenství a kojení (2010). Existují však zahraniční doporučené postupy léčby těhotenského zvracení, které uvádí různé možnosti. Výběr léčiva je vždy na

ošetřujícím lékaři a je nutné zvažovat poměr benefit/risk.

Antagonisté dopaminových receptorů:

Metoklopramid (Degan, Cerucal)

Metoklopramid 10 mg, lze podat p.o., i.v., nebo i.m. (ideálně 30 minut před jídlem) každých 6-8 hodin. Jde o běžně předepisovanou léčbu nauzey a zvracení v těhotenství. V randomizovaných kontrolovaných studiích byl stejně účinný jako promethazin 25 mg nebo ondansetron 4 mg. Ve studii Bsat FA et al. (2003) kombinace metoklopramidu a pyridoxinu lépe snižovala počet epizod zvracení v porovnání s monoterapií prochlorperazinem nebo promethazinem.

V rozsáhlých kohortových studiích se neobjevilo zvýšené riziko malformací, potratů či jiných rizik u žen, které užívaly metoklopramid v 1. trimestru. Metoklopramid je znám svými nežádoucími účinky – naspř. dystoniemi (nekontrolované svalové kontrakce), zejména při dlouhodobém užívání. V současné době se obecně nedoporučuje užívat déle než 5 dnů. Souhrn údajů o přípravku (SPC) nedoporučuje podávání metoklopramidu na konci těhotenství z důvodu možného extrapyramidového syndromu u novorozence.

Dle databáze Toxnet metoklopramid nemá signifikantní vliv na graviditu ani plod – kategorie B – tj. riziko pro těhotné nebylo prokázáno (no evidence of risk in human).

Další účinnou látkou je **domperidon (Motilium)**, u kterého však nejsou žádné informace o bezpečnosti jeho užití v těhotenství. Databáze Toxnet tento lék neuvádí.

Promethazin (Prothazin)

Promethazin je mechanismem účinku primárně H1 antihistaminikum, ale též slabý dopaminový antagonist. Promethazin 12,5 až 25 mg je dostupný ve formě p.o. tablet. (Prothazin tbl.). Bezpečnost a účinnost v těhotenství byla prokázána na velkém počtu pacientek. Jeho nevýhodou je riziko sedace a nežádoucích účinků typu dystonií. Toto riziko je zvýšené zejména při dlouhodobém užívání vysokých dávek. Promethazin může rovněž snižovat křečový práh. Některé zprávy ukazují na možné riziko dechové deprese u novorozenců a ovlivnění agregace krevních destiček při podání v období před porodem.

Thiethylperazin (Torecan)

Často užívaný lék při nauze a zvracení v těhotenství v ČR. Je k dispozici ve formě tablet, injekcí a čípků. Vzhledem k jeho krátkému poločasu může být účinek pouze dočasný. Dle SPC je však v těhotenství kontraindikován.

Prochlorperazin (v ČR nedostupný, pouze surovina pro magistraliter přípravu)

Prochlorperazin 5 až 10 mg lze podat p.o., i.v., i.m., každých 6 hodin, či 25 mg rektálně 2x denně dle potřeby. Bezpečnostní informace o použití v těhotenství jsou omezené. Ačkoliv byly publikované kazuistiky malformací u exponovaných dětí, velké studie zvýšené riziko defektů nepotvrzují. Všeobecně je prochlorperazin dobře tolerován.

V randomizované studii 84 pacientů (žen a mužů), kteří byli léčeni prochlorperazinem, odezněly symptomy nauzey a zvracení při gastritidě rychleji a kompletněji než při užití prometazinu 25 mg i.v., se stejnou incidencí extrapyramidálních nežádoucích účinků.

Serotoninoví antagonisté:

Ondansetron (Zofran)

V malé randomizované studii podání ondansetronu signifikantně více redukovalo nauzeu a zvracení ve srovnání s doxylaminem a pyridoxinem. V jiné studii byl účinnější než metoklopramid v redukci zvracení, avšak ne v redukci nauzey.

Ondansetron 4 mg může být podán p.o. v dávce 4 mg každých 8 hodin dle potřeby, nebo i.v. bolusovou injekcí. Dávku lze při potřebě zvýšit, avšak maximální jednotlivá dávka nesmí překročit 16 mg (SPC).

Užití ondansetronu v těhotenství je kontroverzní a je nutno vždy zvážit poměr benefit/risk. Dostupná data naznačují, že podání ondansetronu v časně fázi těhotenství může být spojeno s vyšším rizikem vzniku kongenitálních malformací, zvláště defektů kardiálního septa, což vyplývá ze systematického review a několika malých studií, avšak ne všechny studie mají jednotný názor. Studie naznačují i možný vliv na výskyt ústního rozštěpu či renálního poškození, avšak data jsou limitovaná malým množstvím pacientů a nelze vyloučit vliv náhody. Animální studie ukazují bezpečnost ondansetronu v graviditě.

Granisetron (Kytril)

Granisetron je v ČR dostupný v orální a intravenózní lékové formě. V zahraničí je dostupná i transdermální léková forma, která je výhodná u žen, které netolerují p.o. formu, avšak je velmi drahá. Podobně jako u ostatních serotoninových antagonistů ani u granisetronu nejsou dostupná žádná data o toxicitě v těhotenství.

Otázka č. 11:

Jaká je terapie refrakterního závažného zvracení?

Odpověď:

U závažného zvracení nereagujícího na předchozí léčiva lze zvážit terapii glukokortikoidy či chlorpromazinem u indikovaných pacientů. Vzácně se užíval i droperidol, který byl však v roce 2001 stažen z Evropského trhu z důvodu prolongace QT intervalu na EKG.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou rezervovány pro případy závažného refrakterního zvracení a jsou spojeny s rizikem nežádoucích účinků.

Mechanismus působení není přesně objasněn, předpokládá se jejich přímý účinek na centrum zvracení v prodloužené míše. Jejich účinnost je nejistá. Některé studie ukazují účinek srovnatelný s placebem, avšak systematická review ukazují na jejich možný benefit. U některých pacientů též pozorujeme zlepšení v klinické praxi. Glukokortikoidy jsou spojené s mírně zvýšeným rizikem ústních rozštěpů a nedoporučuje se je tedy užívat v 1. trimestru před ukončeným 10. týdnem těhotenství. Pro terapii se používá **metylprednizolon** (16 mg) i.v. každých 8 hodin po dobu 48 až 72 hodin. Alternativou je podání **hydrokortizonu** 100 mg i.v. 2x denně. Léčba glukokortikoidy má být časově omezená a má se ukončit při neúčinnosti.

Chlorpromazin

Chlorpromazin je dopaminový antagonist, který má častější a závažnější nežádoucí účinky než metoklopramid či prochlorperazin, a je proto vyhrazen pouze pro vážné refrakterní případy. Obvyklá dávka je 25-50 mg i.v. či i.m., nebo 10-25 mg každé 4 hodiny p.o. V ČR je t.č. dostupná pouze injekční forma (Plegomazin inj. sol.). Mezi jeho nežádoucí účinky patří extrapyramidální reakce, ortostatická hypotenze, ospalost, anticholinergní účinky (zácpa...).

Droperidol

Droperidol byl zřídka užívaný lék u refrakterních případů, v současnosti je však neregistrovaný. Podobný mechanismus účinku a delší poločas má u nás registrovaný haloperidol, avšak v zahraničních doporučených postupech nefiguruje.

Otázka č. 12:

Jaké postupy jsou doporučeny pro farmakoterapii hyperemesis gravidarum?

Odpověď:

Jako první volba je doporučována substituce pyridoxinem v dávce 20 mg p.o. 3-4 krát denně.. Pyridoxin má dobrý bezpečnostní profil, je běžně dostupný a je tedy vhodný pro iniciační terapii.

Poté doporučují zahraniční guidelines přidat sedativní H1 antihistaminika, z nichž je u nás dostupný dimenhydrinát (Arlevert, Travel-Gum), avšak jeho použití v těhotenství je dle SPC kontraindikováno.

Při další progresi obtíží spojených s dehydratací je základem léčby i.v. náhrada tekutin s vitamínem B1 (thiaminem), kontrola vnitřního prostředí, eventuálně substituce minerálů. Pokud není přítomna dehydratace, je dalším krokem podání metoklopramidu, prochlorperazinu (HVLP neregistrované v ČR), thiethylperazinu nebo promethazinu. Ondansetron je až léčivo 3. linie, jedná se o léčivo novější, jsou omezené zkušenosti s užitím v graviditě a užití je kontroverzní. V terapii závažné refrakterní perzistující nauzey a zvracení je možné dále zvážit podání glukokortikoidů, anebo chlorpromazinu jako poslední možnost.

Vývoj případu:

Pacientka přijata na interní kliniku s diagnózami: funkční dyspepsie – protrahované dyspepsie a zvracení a hyperemesis gravidarum s poruchou metabolismu.

Zde pokračováno v symptomatické terapii, klinicky trvá intolerance per os příjmu se zvýšeným sliněním a udávaným opakovaným zvracením žaludečních šťáv. U pacientky zvažováno zavedení nazogastrické sondy a zahájení enterální výživy, avšak dochází ke zklidnění GIT. Postupně dochází ke stabilizaci stavu, došlo k úpravě laboratorních hodnot a ve spolupráci s nutriční terapeutkou postupně obnoven per os příjem. Etiologie stavu ne zcela jasná, nelze vyloučit ani psychickou nadstavbu výše uvedených potíží (pacientka je v psychické nepohodě), pohovor s psychologem však odmítá. Hospitalizace komplikovaná pádem bez zranění. Doplněno sonografické vyšetření břicha i s pomyšlením např. na pankreatitidu či biliární etiologii potíží – vyšetření se závěrem sludge a mikrolitiázy ve žlučníku, jinak bez prokázané patologie. Pacientka je bez infekčních projevů a je propuštěna ve stabilizovaném stavu po týdnu hospitalizace v 17. týdnu gravidity (16+5).

Medikace při propuštění z IK:

Helicid 20 mg tbl.	1-0-1
Pyridoxin 20 mg tbl.	1-1-1
Torecan 6,5 mg supp.	při nevolnosti dle potřeby

Vývoj případu:

Do konce gravidity bez obtíží, porod v termínu, spontánní 24. 8. 2016, syn zdravý, 3780 g, 51 cm.

Otázka č. 13:

Zhodnoťte průběh terapie u referované pacientky (zejména výběr a dávkování léčiv).

Odpověď:

Léčba byla zahájena na gynekologicko-porodnické klinice primárně farmakologicky, o režimových opatřeních nebyly záznamy v chorobopisu. Pacientka postupně vyzkoušela všechna doporučená antiemetika, která však měla pouze omezený účinek. V počátku gravidity užívala při potížích thiethylperazin 6,5 mg supp. s dočasným efektem. Potíže progredovaly i přes terapii metoklopramidem v denní dávce 30 mg (3 x 1 amp.) a i při kombinované terapii s promethazinem v denní dávce 25 mg, a proto byla přijata na interní kliniku k zajištění enterální výživy nazogastričnou sondou v případě nutnosti.

Zde bylo pokračováno ve farmakoterapii a její stav si vyžádal podání ondansetronu v dávce 8 mg podle potřeby (celkem dvakrát), trvale byl podáván pyridoxin v denní dávce 60 mg a pro zklidnění žaludku užívala inhibitor protonové pumpy – omeprazol v denní dávce 40 mg. Dávky léků byly vytitrované k maximálním doporučeným dávkám. Na interní klinice byl důraz kladen též na komplexní terapii – zejména úpravu vnitřního prostředí, rehydrataci a na režimová opatření. Opomenuty nebyly ani psychologické faktory, avšak pohovor s psychologem pacientka odmítla. V průběhu hospitalizace se postupně její stav zlepšoval, zmírnily se symptomy nauzey a zvracení, nebylo třeba přistoupit k enterální výživě a pacientka dále již nehubla. Po týdnu mohla být propuštěna do domácího ošetřování na terapii pyridoxinem, omeprazolem s občasným užitím thiethylperazinu. Bylo postupováno v souladu s doporučenými postupy. Ke zvažování mohla být ještě substituce magnezíem při jeho prokázaném deficitu. Vhodné by bylo též již v úvodu se zaměřit na edukaci pacientky o režimových a nutričních opatření ještě před zahájením samotné farmakoterapie. Vedle nefarmakologických intervencí bylo možno začít volně prodejnými přípravky s obsahem zázvorového kořene a případně vyzkoušet přístupy alternativní medicíny.

Otázka č. 14:

Jakou roli může hrát lékárník/farmaceutická asistentka při farmaceutické péči o těhotnou ženu s nauzeou a zvracením (možnosti poradenství)?

Odpověď:

Zvracením a nauzeou v počátečním stádiu těhotenství trpí v různé míře velké procento těhotných žen. Řada z nich se nejprve jde poradit do lékárny a lékárna je místem prvního kontaktu těchto žen se zdravotníkem.

Expedující odborník v lékárně může komplexně posoudit situaci konkrétní nemocné. Rozhovorem

je třeba nejprve odebrat anamnézu. Dále je třeba v první řadě edukovat pacientku o nutnosti změny životního stylu, zásadách stravování těhotných žen a navrhnout vhodná nefarmakologická režimová opatření (možností je též např. písemně zpracovaný návrh jídelníčku). Velký význam má i psychická podpora pacientky. Při středně těžkých obtížích lze nabídnout dostupné volně prodejné přípravky (zázvor a vitamínové přípravky). Po zhodnocení anamnézy je třeba též individuálně rozhodnout o nutnosti lékařské konzultace a odborného vyšetření: vhodná zejména pro vyloučení jiné etiologie potíží u stavů spojených s bolestmi břicha, teplotou, průjmem, při dehydrataci a nemožnosti perorálního příjmu trvajících déle než 12 hodin a dále při výrazném úbytku na váze.

Diskuze a závěr:

Pacientka řešená v kazuistice trpěla hyperemesis gravidarum s výraznými obtížemi, pro které byla opakovaně hospitalizována a symptomaticky léčena. I přes léčbu stav v počátku progredoval a bylo nutné kvůli úbytku na váze a riziku malnutrice přistoupit přechodně k podpůrné parenterální nutrici. Došlo též ke vzniku metabolických poruch a iontové dysbalanci a její stav si vyžádal překlad na interní kliniku. Zde již při plné symptomatické farmakoterapii dochází k postupnému zlepšování stavu, což umožnilo časnou dimisi pacientky do domácího ošetřování. Poté se již potíže nevrátily a pacientka zdárně dokončila těhotenství, které bylo završeno porodem zdravého donošeného chlapce. Velký vliv na zlepšení měla zejména spolupráce s nutriční terapeutkou a nastavení vhodného stravovacího režimu. I když k ústupu potíží došlo pravděpodobně částečně i vlivem postupujícího těhotenství, ukázalo se, že nefarmakologická opatření nelze podceňovat. Při těchto intervencích spojených s vhodnou psychickou podporou nemocné se může velmi dobře uplatnit expedující odborník v každodenní praxi lékární a při vhodně vedené léčbě má potenciál významně pomoci v úlevě od obtíží.

Poznámka:

Text řeší pouze některé z lékových problémů, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou vyvstat.

Literatura:

1. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2006; 26:1273-87.
2. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr*. 1999; 81:7-20.
3. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11:5. CD010607.
4. Bsat FA, Hoffman DE, Seubert D. Comparison of three outpatient regimens in the management

of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol.* 2003;23(7):531.

5. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:S210.
6. Buttino L Jr, Coleman SK, Bergauer NK, et al. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. *J Perinatol.* 2000; 20:359.
7. Caritis S, Zhao Y, Chen HJ, Venkataramanan R. Pharmacodynamics of transdermal granisetron in women with nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:93.e1-4.
8. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 141:13-7.
9. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:S184-9.
10. Hájek Z, et al.: *Porodnictví*. 3. vydání. Grada. 2014.
11. Hendrychová T, Malý J. Specifika potřeby vitamínů u zdravých těhotných a kojících žen, dětí a seniorů. *Praktické lékařství.* 2013; 9(4-5).
12. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66:612.
13. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9:26.
14. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40:309.
15. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:S256.
16. Management algorithm for prevention and treatment of nausea and vomiting of pregnancy (NVP) UpToDate. 2017.
17. Moran P, Taylor R. Management of hyperemesis gravidarum: the importance of weight loss as a criterion for steroid therapy. *QJM.* 2002; 95:153.
18. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2001; 108:9.
19. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211:150.e1-15.
20. Nožinová E. Léky v těhotenství a kojení. 2010. Dostupné z: <https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI--->

21. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:138.
22. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA*. 2013; 310:1601.
23. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000; 62:385.
24. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015; 126:e12.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guidelines No. 69. 2016. Dostupné z: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
26. Soules MR, Hughes CL Jr, Garcia JA, et al. Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol*. 1980; 55:696.
27. Vikanes A, Skjaerven R, Grjibovski AM, et al. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ*. 2010; 340:c2050.
28. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*. 2014; 13:20.
29. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of hyperemesis gravidarum. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):78-84.
30. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:1250.
31. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:230.e1-7.
32. Ziaei S, Hosseiney FS, Faghihzadeh S. The efficacy low dose of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83:272.