

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Zuzana Svobodová

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence



Zuzana Svobodová

**Používání potravinových doplňků
a využití některých přírodních metod v těhotenství**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Olomouc 2012

ANOTACE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce:

Používání potravinových doplňků a využití některých přírodních metod v těhotenství

Název práce v AJ:

The use of dietary supplements and use some natural methods in pregnancy

Datum zadání: 2011-01-24

Datum odevzdání: 2012-05-02

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Zuzana Svobodová

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Oponent práce: Bc. Viera Petřvalská

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářská práce se zabývá užíváním vitaminových a minerálních doplňků a jejich vlivem na těhotnou ženu a novorozence. Dále je zde rozebrána problematika užívání kyseliny listové, kterou je doporučováno užívat již prekoncepčně a tím snížit riziko vzniku defektů neurální trubice. Poslední část popisuje nejčastější problém těhotných žen a to je nevolnost a zvracení, se zaměřením na využití především alternativních způsobů jako je akupresura, akupunktura a zázvor.

Abstrakt v AJ:

Overview thesis deals with use of vitamins and mineral supplements and their effects on pregnant women and newborns. There is also analyzing the problem of the use of folic acid, which is recommended to use pre-conception to reduce the risk of neural tube defects. The last section describes the most common problem of pregnant

women and it is nausea and vomiting, focusing primarily on the use of alternative methods such as acupressure, acupuncture and ginger.

Klíčová slova v ČJ: farmakoterapie v těhotenství, vitaminy v těhotenství, vitaminová suplementace v těhotenství, užívání vitaminů v těhotenství, zvracení v těhotenství, léčba zvracení v těhotenství, kyselina listová a těhotenství

Klíčová slova v AJ: pharmacotherapy in pregnancy, vitamins in pregnancy, vitamin supplementation in pregnancy, use of vitamin in pregnancy, vomiting in pregnancy, treatment of vomiting in pregnancy, folic acid and pregnancy

Rozsah: 36 s.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci dne

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat paní Mgr. Věře Vránové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, cenné rady a připomínky při zpracování bakalářské práce. A také bych chtěla poděkovat své rodině a příteli za podporu během mého studia.

OBSAH

ÚVOD	8
1 VITAMINOVÉ A MINERÁLNÍ DOPLŇKY V TĚHOTENSTVÍ	10
2 KYSELINA LISTOVÁ A TĚHOTENSTVÍ	16
3 VYUŽITÍ NĚKTERÝCH PŘÍRODNÍCH METOD V TĚHOTENSTVÍ	24
4 DISKUZE	41
ZÁVĚR	43
BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE	44

ÚVOD

Období nitroděložního růstu a vývoje je jedním z nejzranitelnějších období v životě člověka a výživa matky je nedílnou součástí tohoto procesu. Nejlepší způsob jak zajistit adekvátní výživu je oněmovat pestrou stravu v přiměřené výši. Nicméně, nemusí to být vždy proveditelné a některé ženy mohou mít zvýšené riziko dietních nedostatků v průběhu těhotenství. U žen s vhodnou výživou není nutné užívat multivitaminy k pokrytí jejich doporučené denní dávky, ale při nedostatečném zhodnocení stavu výživy jsou často mnohokrát doporučovány. (Coetzer, 2010, s. 1-2)

Zlepšení přežití a zdraví dětí na celém světě vyžaduje efektivní primární prevenci vrozených vad. Bylo prokázáno, že doplňky, které obsahují kyselinu listovou a jsou užívány již v prekoncepčním období, mohou snížit riziko defektů neurální trubice až o 80 %. Defekty neurální trubice mají těžké a často i smrtelné důsledky a každoročně postihují 300 000 novorozenců na světě. Vzhledem k tomu, že je kyselina listová levná, bezpečná a snadno použitelná v prevenci defektů neurální trubice, měly by profesionální organizace a některé vládní organizace doporučovat užívání doplňků s kyselinou listovou, aby se zabránilo vzniku defektů neurální trubice. (Botto a kol., 2005, s. 2)

Padesát až devadesát procent těhotných žen má zkušenosti s nevolností a zvracením během prvního trimestru těhotenství. Obecně, nevolnost a zvracení (NVP) se objevují mezi 4. až 6. týdnem gestace, s maximem mezi 8. až 12. týdnem. Závažnější forma NVP, známá jako hyperemesis gravidarum (HG), postihuje 0,5 až 3 % těhotných žen a může dokonce vést k hospitalizaci. Etiologie NVP je málo pochopena, ale je zde předpoklad, že NVP může být považována za multifaktoriální problém. Navrhované teorie zahrnují hormonální, vestibulární, gastrointestinální, psychologické, genetické a evoluční faktory jako možné příčiny podílející se na vzniku NVP. (Lacasse a kol., 2009, s. 1)

Vstupní literatura:

LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vyd. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0

ROZTOČIL, A. a kol. Moderní porodnictví. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2008. 408 s. ISBN 978-80-247-1941-2

VAŠUT, K. Léčiva v těhotenství. 1. vyd. Praha: Computer press, 2007. 112 s. ISBN 978-80-251-1452-0

Cíle:

Cíl 1 Zjistit, zda je užívání multivitaminů a stopových prvků nezbytně nutné u žen s normálním složením stravy

Cíl 2 Zjistit, zda je prokazatelný účinek kyseliny listové při prevenci defektů neurální trubice

Cíl 3 Zjistit, jaké přírodní metody se ukázaly jako účinné na zmírnění nevolnosti a zvracení v časném těhotenství

Vyhledávací strategie:

Pro tvorbu bakalářské práce byly vyhledány materiály pomocí databází Ebsco, Google Scholar a UK PubMed Central. Byly použity články v časovém období od roku 1990 do roku 2011 dle následujících klíčových slov: farmakoterapie v těhotenství, vitaminy v těhotenství, vitaminová suplementace v těhotenství, zvracení v těhotenství, léčba zvracení v těhotenství, kyselina listová a těhotenství. Celkem bylo pomocí internetových databází vyhledáno 57 recenzovaných článků, za použití výše uvedených klíčových slov, všechny v anglickém jazyce. Do bakalářské práce bylo použito celkem 28 výzkumných článků.

1 VITAMINOVÉ A MINERÁLNÍ DOPLŇKY V TĚHOTENSTVÍ

Lagiou a kol. zkoumali vztah příjmu 20 stopových prvků (vitaminů rozpustných i nerozpustných v tucích a minerálů) s parametry délky, váhy a obvodu hlavičky novorozence a váhou placenty při narození v kohortové studii bělošských žen, které netrpěly preeklampií a měly fyziologické jednočetné těhotenství trvající od 37. do 42. týdne. Studie probíhala v nemocnici Beth Israel v Bostonu, USA v letech 1994 až 1995.

Ze 402 vybraných žen, 77 odmítlo účast, 9 potratilo, 2 byly vyloučeny z důvodu narození dvojčat, 10 nepřišlo na další schůzku, 23 žen bylo vyloučeno, protože měli těhotenství trvající méně než 37 nebo více než 42 týdnů, u 16 žen byla neúplná data a u 14 se vyvinula preeklampsie. Ze zbývajících 251 bylo vyloučeno 29, které neměly dokončený dotazník a chyběly údaje o doplňcích stravy. Zbylo tedy 222 žen, které byly do studie zahrnuty.

Parametry narození, včetně hmotnosti placenty byly měřeny při narození studijními spolupracovníky. Při shromažďování informací ohledně dietního příjmu byl použit rozsáhlý dotazník zahrnující i příjem vitaminů a minerálních doplňků. Ten byl rozeslán ženám týden před jejich druhou návštěvou na mateřské klinice, která byla kolem 27. týdne těhotenství.

Průměrný věk matek se pohyboval v rozmezí 30 – 34 let, většina měla vysokoškolské vzdělání, z větší části byly ženy prvoroďičky a nekouřily v těhotenství. Pohlaví u novorozence bylo u 112 mužské a u 110 ženské, průměrná délka byla 51 cm a váha placenty se pohybovala od 550 do 600 g. Většina žen (89 %) uvedla užívání jednoho nebo více doplňků stravy. Kyselina pantotenová, sodík a vitamin E byly pozitivně spojeny se všemi čtyřmi porodními parametry. U kyseliny pantotenové bylo sdružení signifikantně významné s ohledem na porodní délku, u sodíku s ohledem na obvod hlavičky a vitaminu E na porodní hmotnost. V kontrastu, zinek byl nepřímo spojen se všemi čtyřmi porodními parametry, zejména zde bylo významné sdružení s ohledem na obvod hlavičky.

Nebyly nalezeny silné důkazy pozitivního nebo inverzního vztahu mezi sledovanými stopovými prvky na jedné straně a porodní hmotností, hmotnosti placenty, porodní

délky a obvodu hlavičky na straně druhé. Přesto data ukázala, že kyselina pantotenová, sodík a vitamin E zasluhují pozornost v budoucím šetření. Zbývající stopové prvky nejsou významně spojeny s porodní velikostí, jak ukázaly výsledky studie. (Lagiou a kol., 2005, s. 52-55)

Shah a kol. podotýkají, že snížený příjem stopových prvků může mít vliv na růst plodu. Proto provedli v Torontu sekundární analýzu s cílem přezkoumat účinnost prenatální suplementace mikronutrienty na výsledek těhotenství. Autoři hledali v databázích MEDLINE, EMBASE, CINAHL a Cochrane Library výzkumné články s problematikou užívání stopových prvků, články byly publikovány v angličtině a období hledání bylo do prosince 2008. Pro sekundární analýzu bylo vybráno 13 studií, o nichž se autoři se článku blíže nezmiňují.

Bylo pozorováno významné snížení rizika nízké porodní hmotnosti u dětí narozených ženám, které užívaly více stopových prvků během těhotenství ve srovnání s placebem (relativní riziko (RR) 0,81, 95% interval spolehlivosti (CI) mezi 0,73-0,91) nebo suplementací železem a kyselinou listovou (RR 0,83, 95% CI mezi 0,74-0,93). Porodní váha byla výrazně vyšší u dětí, jejichž matky užívaly multimikronutrienty než u těch, jejichž matky byly suplementovány železem a kyselinou listovou (vážený průměrný rozdíl 54 g, 95% CI 36-72 g). Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v riziku předčasného porodu u skupin užívající multimikronutrienty, placebo a kyselinu listovou s železem. (Shah a kol., 2009, s. 99-104)

Vitamin D a těhotenství

Manion a kol. ve studii porovnávali porodní váhu, délku a obvod hlavy novorozenců, jejichž matky omezily příjem mléka (< 250 ml) během těhotenství s těmi, jejichž denní spotřeba byla více jak 250 ml mléka. Ženy ve věku 19 až 45 let, které navštěvovaly prenatální kliniky ve 3 nejmenovaných nemocnicích Calgary, byly přijaty do studie, která probíhala od května 1997 do června 1999. Celkem bylo přijato 279 žen, z nichž 207 omezily příjem mléka a u 72 žen byla denní spotřeba vyšší než 250 ml.

Ženy, které konzumovaly méně, než 250 ml mléka denně, porodily dítě s menší váhou než ženy konzumující dávku mléka více jak 250 ml za den (3410 g versus 3530 g). Obvod hlavy (průměrně 34, 5 cm) a délka (průměrně 51, 3 cm) byly podobné u obou skupin. Každý další šálek mléka (250 ml) denně byl spojen s nárůstem 41 g na porodní hmotnosti (95% CI mezi 14-75,1 g) a každý mikrogram vitamínu D s nárůstem 11 g (95% CI mezi 1,2-20,7 g).

Autoři došli k závěru, že příjem mléka a vitamínu D během těhotenství je spojen s vyšší porodní hmotností a to nezávisle na dalších rizikových faktorech. (Mannion a kol., 2006, s. 1-4)

Sabour a kol. provedli studii s cílem zjistit vztah mezi výsledky těhotenství a příjmem vápníku a vitamínu D těhotných žen v Íránu. 449 žen bylo zařazeno do studie, která probíhala ve třech univerzitních nemocnicích v Teheránu během března 2004. Byla odebrána data od matky (váha, BMI, příjmy vápníku, bílkovin a vitamínu D) a novorozenecké výsledky (hmotnost, délka, obvod hlavy a Apgar skóre v 1. minutě).

Průměrný denní příjem vitamínu D byl $2,26 \pm 1,87$ mg a $816,28 \pm 370,47$ mg. Asi polovina matek (47,2 %) měla dostatečný energetický příjem, 16,7 % mělo dostatečný příjem vápníku a 26,7 % dostatečný přísun vitamínu D. Asi dvě třetiny (64,3 %) žen nebraly žádné doplňky v těhotenství, zbytek žen užívalo vápník a vitamín D v těhotenství. Pouze 1/3 (33,8 %) žen měla dostatečné množství vápníku a vitamínu D. 53 % novorozenců byli chlapci, celkem 5,2 % novorozenců bylo s nízkou porodní hmotností a 2,9 % mělo Apgar skóre < 8.

Průměrná délka při narození a 1. minuta Apgar skóre byla vyšší u novorozenců, jejichž matky měly dostatečný příjem vápníku a vitamínu D než u novorozenců, jejichž matky měly nedostatečný příjem. (50,37 cm versus 49,5 cm; Apgar skóre: 8,77 versus 8,61).

Výsledky této studie zdůrazňují rozhodující roli vitamínu D na těhotenský výsledek. Zejména těhotné ženy s nižším příjmem vitamínu D nebo mléka, by měly být informovány důležitosti doplňování vitamínu D a mléka. (Sabour a kol., 2006, s. 585-589)

Vitamin E a těhotenství

Cílem studie, kterou provedli Boskovic a kol., bylo zhodnotit důsledek podávání vysoké dávky vitamínu E (≥ 400 UI) v prvním trimestru na těhotenský výsledek. Autoři provedli prospektivní observační studii, do níž se ženy zapsaly mezi lednem 2000 a prosincem 2002 v Torontu.

První skupina (130) žen se zapsala v průměru mezi $13,1 \pm 9,3$ týdnem těhotenství a tyto ženy užívaly vysoké dávky vitamínu E (≥ 400 UI) v průběhu prvního trimestru jako součást „zdravého životního stylu“ a druhá skupina (82) žen se zapsala v $6,2 \pm 3,7$ týdnu těhotenství a byla u nich jen expozice neteratogenních látek (např. paracetamol, amoxicilin). Při prvním telefonním rozhovoru byly shromážděny demografické údaje, všeobecné zdravotní informace, informace o expozici léků s důrazem na podrobnosti o doplnění vitamínu E (dávka, doba, trvání, nežádoucí účinky). Ženy byly znovu kontaktovány 4-6 měsíců po porodu k získání porodnických výsledků pomocí standardizovaných formulářů. Pro ověření informací od matky byly zaslány dopisy rodinným lékařům a pediatrům, ti vyplnily dotazníky ohledně zdravotního stavu a pediatři uvedli hlavní a vedlejší malformace.

Celkem 212 žen splnilo vstupní kritéria a byly přijaty ke studii. Co se týče žen v první skupině (s vysokými dávkami vitamínu E), 74 bralo 400 UI vitamínu E za den, sedm žen užívalo 800 UI/den a pouze 1 žena užívala 1200 UI/den. Ve srovnávací skupině nebyly ženy vystaveny vysokým dávkám vitamínu E. Průměrná doporučená denní dávka je 456 ± 14 . Mezi účastnicemi užívalo 60 % žen multivitaminy (Materna) jedenkrát denně jako doplněk stravy v průběhu těhotenství (obsah vitamínu E byl zde 30 UI), tři ženy užívali SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), 2 užívaly benzodiazepiny, čtyři beta-antagonisty a 1 žena používala lokálně steroidy. Průměrná doba doplňování vitamínu E byla 6 ± 3 měsíce. Obě skupiny žen měly podobné údaje o graviditě, paritě, věku. Ve skupině žen užívajících vitamin E byla jedna hlavní malformace a to omfalokéla, která vyžaduje chirurgický zákrok.

Střední porodní váha u skupiny žen užívajících vitamin E byla 3173 ± 467 versus 3417 ± 567 ($p = 0,0015$) u skupiny bez užití vitamínu E. Nebyly zjištěny žádné

významné (statistické) rozdíly mezi oběma skupinami z hlediska živě narozených, spontánních potratů a mrtvě narozených. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky spojené s užíváním vitamínu E během těhotenství.

Toto byla první studie, která zkoumala používání vysokých dávek vitamínu E, pokud jde o bezpečnost během těhotenství. Lze tedy říci, že suplementace žen vysokými dávkami vitamínu E v prvním trimestru těhotenství se nezdá být spojena se zvýšeným rizikem pro velké malformace, ale může být spojena s poklesem porodní hmotnosti. (Boskovic a kol., 2005, s. 84-88).

Bastani a kol. posuzovali potencionální přínos profylaktické antioxidační suplementace vitamínu E na některé indexy těhotenského zdraví. Randomizovaná klinická studie byla provedena mezi lednem 2007 a únorem 2008 v ženské nemocnici Tabriz v Íránu. Způsobilé ženy měly jednočetné těhotenství s gestačním věkem 14 týdnů a s normálními hodnotami krevního tlaku a navštěvovaly mateřskou kliniku výše uvedené nemocnice. Účastnice byly rozděleny do 2 skupin, 104 žen do skupiny, která přijímala vitamin E v denní dávce 400 UI od 14. týdne až do konce těhotenství a zbylých 168 do skupiny, která neužívala žádné léky.

Střední gestační věk žen byl 12,2 týdnů. Věk matek se pohyboval v rozmezí 25,26 až 26,05 let, v léčebné skupině bylo 60,8 % nulipar a v neléčené 51,4 %. V léčebné skupině se objevila v 0,96 % preeklampsie (krevní tlak více jak 140/90 mm Hg a > 300 mg hodnota bílkoviny za 24 hodin) ve srovnání s kontrolní skupinou (1,8 %). Relativní riziko preeklampsie bylo 0,54. Střední porodní hmotnost byla 3187 ± 545,09 g v léčebné skupině a 3203,41 ± 537,96 g v kontrolní skupině (p = 0,8). Střední Apgar skóre v 1. a 5. minutě bylo vyšší ve skupině léčebné. Předčasný porod byl hlášen u 7 (6,7 %) v léčebné skupině, zatímco u skupiny kontrolní udávalo předčasný porod 16 (9,5 %) žen. Autoři dospěli k závěru, že podávání vitamínu E od druhého trimestru těhotenství neovlivňuje výsledek těhotenství ani riziko výskytu preeklampsie. (Bastani a kol., 2011, s. 461-465)

Hauth a kol. podotýkají, že jsou důkazy, které naznačují souvislost mezi mateřským vitamínem C a předčasným odtokem plodové vody (PROM) nebo předčasným porodem. Cílem této studie tedy bylo odhadnout, zda podávání vitaminů C a E snižuje riziko spontánního předčasného porodu (SPB).

Studie byla provedena na 16 klinických centrech, které jsou součástí Eunice Kennedy Shiver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFUMU) v letech 2003 až 2008. Byly přijaty ženy s jednočetným těhotenstvím od 9. do 16. týdne těhotenství. Ženy byly náhodně rozděleny do 2 skupin, v první skupině jim bylo přiděleno 100 mg vitamínu C a 400 IU vitamínu E a druhé skupině odpovídající placebo. Ženy tyto doplňky užívaly od první studijní návštěvy až do porodu. Studie byla dvojitě zaslepená. Certifikovaný výzkumný pracovník shromáždil informace o ženě i o novorozenci.

Celkem bylo randomizováno 10 154 žen a výsledná data jsou k dispozici od 9968 žen (4992 skupina s vitamíny a 4976 placebo). 77 % žen užívalo prenatálně multivitaminy. 1138 porodilo předčasně, z nichž 698 (7 %) mělo SPB a 253 (2,5 %) žen udávalo PROM. SPB před 37. týdnem proběhl u 356 (7,1 %) žen ze skupiny s vitamíny a u 342 (6,9 %) žen s placebem ($p = 0,61$). PROM před 32. týdnem byla také méně častý u žen ve skupině s vitamíny než u žen s placebem (0,36 % oproti 0,64 %, $p = 0,046$). Závěrem lze tedy říci, že suplementace vitamínem C a E nesnížila výskyt SPB. (Hauth a kol., 2010, s. 1-4)

2 KYSELINA LISTOVÁ A TĚHOTENSTVÍ

Wilcox a kol. říkají, že objev účinku kyseliny listové na snížení rizika defektů neurální trubice je jedním z významných pokroků v oblasti veřejného zdraví. Otázka užití doplňků s kyselinou listovou je obzvláště důležitá v zemích, kde nebylo povoleno obohacování potravin kyselinou listovou. Jednou z těchto zemí je Norsko, které má v Evropě velmi vysoký výskyt obličejových vad. Proto autoři posuzovali účinky kyseliny listové na rozštěpové vady v Norsku během populační case-control studie, která proběhla v letech 1996 - 2001.

Byly kontaktovány rodiny všech novorozenců, kteří podstoupili chirurgickou léčbu rozštěpu. Matky vyplnily 2 dotazníky. První shromažďoval demografické údaje, otázky ohledně reprodukčního zdraví a působení kouření, alkoholu, léků a dalších látek během raného těhotenství. Druhý byl zaměřen na výživu matek. Dále byly vyžádány informace o tom, zda matky užívaly před těhotenstvím nebo v prvních třech měsících doplňky s obsahem kyseliny listové, a pokud ano, tak jaký konkrétní výrobek. Jestliže užíly doplňky s kyselinou listovou, byly dotazovány, ve kterém konkrétním měsíci či měsících ji užívaly a jak často.

Během studie v Norsku porodilo téměř 300 000 žen a z toho 676 matkám se narodilo dítě s orofaciálním rozštěpem. Bylo vyloučeno 24 matek, které nemluvily norsky, nebo jejich dítě zemřelo po porodu, přičemž zbylo 652 matek. Z nich 88 % (573) souhlasilo s účastí, z toho 377 případů byl rozštěp rtu s nebo bez rozštěpu patra a 196 pouze rozštěp patra. Střední věk matek byl 29 let a 40 % matek rodilo poprvé. Deset procent matek užívalo doplňky s kyselinou listovou i multivitaminy v časném těhotenství, 9 % užívalo kyselinu listovou samotnou a 26 % jen multivitaminové přípravky.

Studii bylo zjištěno, že doplnění kyseliny listové v dávce 400 mikrogramů a více za den, snižuje riziko vzniku izolovaného rozštěpu rtu s nebo bez rozštěpu patra o 1/3, ale bez zjevného prokázání na riziko rozštěpu patra samotného. Dále bylo zjištěno, že multivitaminy a strava bohatá na zeleninu a ovoce mohou mít také ochranné účinky při vzniku rozštěpu rtu s nebo bez rozštěpu patra, i když tyto účinky jsou podstatně slabší než účinky kyseliny listové. Pro validní výsledky

o příznivém účinku kyseliny listové, je třeba v této problematice provést další studie a výzkumná šetření. (Wilcox a kol., 2007, s. 2-6)

Nilsen a kol. ve svém článku podotýkají, že prekoncepční příjem doplňku s kyselinou listovou zlepšuje stav a snižuje riziko porodu dítěte s defektem neurální trubice. Výsledky z několika observačních studií, které proběhly v letech 1960 až 1970 v Norsku, naznačují, že nízká dávka kyseliny listové zvyšuje riziko odtržení placenty. Byla zjištěna souvislost mezi abrupcí placenty a zvýšenou koncentrací plazmatického homocysteinu. Ten může být snížen kyselinou listovou a vitamínem B12. Ve studii byly použity údaje z velkého plošného registru v Norsku, kde bylo sledováno užívání kyseliny listové a multivitaminových doplňků před a během těhotenství a také výskyt abrupce placenty. Studie byla založena na všech živě i mrtvě narozených dětech, které byly zaevidovány v norském lékařském registru narozených od roku 1999 do roku 2004. Zpočátku bylo do studie zařazeno celkem 349 043 narozených dětí, vyloučeno bylo 12 944 (3,7 %) vícečetných porodů, protože by mohly zahrnovat komplexní neurčité mechanismy, které se liší od jednočetného těhotenství, poté bylo vyloučeno ještě 55 972 (16 %), u nichž chyběl údaj o užívání vitaminových doplňků. Pro studii byly použity údaje od 226 724 žen. Informace o potravinových doplncích byly zaznamenány ve formuláři, kde ženy zaškrtovaly otázky, které se týkaly užívání kyseliny listové před nebo v průběhu těhotenství. Byla zařazena také otázka ohledně odtržení placenty, zda byly přítomny prenatální příznaky a v jakém gestačním stádiu k abrupci došlo. Dále zde byly otázky zaměřené na gestační věk (v týdnech), paritu a věk ženy, rodinný stav, kuřácké návyky a další onemocnění, např. pregestační diabetes, chronická hypertenze a preeklampsie.

Střední věk matek v době porodu byl 29,2 let. Téměř 95 % žen bylo vdaných nebo žijících ve společné domácnosti s partnerem a z nich bylo 40 % prvorodiček. 23 % těhotných kouřilo denně nebo občas během těhotenství. Chronická hypertenze nebo pregestační diabetes se vyskytly u 1 % žen a u téměř 4 % se vyvinula preeklampsie. Celkem 44,4% žen užívalo kyselinu listovou a/nebo multivitaminové doplňky; 15,9 % žen užívalo před i během těhotenství, 27,3 % užívalo doplňky pouze během těhotenství a 1,3 % pouze před těhotenstvím. Doplnění bylo obecně častější u starších žen a matek, které nebyly vdané nebo žily ve společné domácnosti,

dále prvorodičky, nekuřačky a ty, co netrpěly žádným onemocněním. Placentární odtržení bylo zaznamenáno u 0,38 % žen, z toho přibližně polovina abrupcí bylo předčasných. Ukázalo se, že abrupce se v nižší míře vyskytovala u žen, které užívaly kyselinu listovou, než u žen, které ji neužívaly, celkové riziko snížení abrupcí bylo 26 %. (Nilsen a kol., 2008, s. 867-870)

Lumley a kol. se zabývají defekty neurální trubice (NTDS) a proto provedli přezkum, jehož cílem bylo posoudit účinky zvýšené prekoncepční (tj. před těhotenstvím a v prvních 2 měsících těhotenství) konzumace kyseliny listové nebo multivitaminových doplňků na výskyt defektů neurální trubice. Hledali v registru Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, přičemž datum posledního vyhledání byl duben 2001. Našimi kritérii pro výběr byly randomizované studie porovnávající prekoncepční doplnění multivitaminů nebo kyseliny listové s placebem, multivitaminů s kyselinou listovou bez placeba, jiných multivitaminů nebo studie, ve kterých ženy využily prekoncepční poradenství ohledně výživy a zvýšení příjmu kyseliny listové.

Bylo zjištěno, že prekoncepční suplementaci kyselin listové snižuje výskyt defektů neurální trubice. Suplementace kyselinou listovou nezvyšuje riziko potratu, mimoděložního těhotenství a nemá vliv na snížení potratů. Ve 3 studiích byl však zaznamenán poměrně velký nárůst vícečetných těhotenství. V 1 studii udávaly méně příznaků, jako jsou nevolnost, zvracení a závratě, po užívání kyseliny listové v prvním trimestru. Dávky kyseliny listové se ve studiích pohybovaly v rozmezí od 0,36 mg/den do 4 mg/den. Důkazy o účinnosti multivitaminů v prevenci opakovaně se vyskytujících vad neurální trubice byly k dispozici pouze ve 2 studiích. Nebyl zde zaznamenán žádný statisticky významný pokles výskytu NTD. Pouze 70 % žen, které věděly, že kyselina listová může zabránit poškození neurální trubice, také věděly, že pro efektivní prevenci je nutné užívat kyselinu listovou už v prekoncepčním období.

Dle výsledků přezkumu autoři došli k závěru, že prekoncepční suplementace kyselinou listovou má silný ochranný účinek proti defektu neurální trubice. Informace ohledně suplementace by měly být ve větší míře k dispozici v celém systému zdravotnictví i školství. Ženy, jejichž děti měly defekt neurální trubice, by měly být poučeny o opakovaném výskytu vady v dalším těhotenství

a měla by jim být doporučena včasná suplementace kyselinou listovou. Nevyřešenou otázkou i nadále zůstává obohacování potravin kyselinou listovou. (Lumley a kol., 2007, s. 2-6)

Bukowski a kol. sdělují, že předčasný porod je hlavní příčinou novorozenecké úmrtnosti a krátkodobé i dlouhodobé nemocnosti. Úmrtnost i nemocnost souvisí s gestačním věkem při porodu. Autoři, v rámci testování hypotézy o účinku kyseliny listové na snížení rizika předčasného porodu, použili již dříve zpracované studie, jejichž autoři ani časové období studií, nejsou uvedeny. Tyto různorodé studie prokázaly souvislost mezi nižší koncentrací kyseliny listové a kratší dobou trvání těhotenství. Cílem bylo tedy testovat hypotézu, že prekoncepční suplementace kyselinou listovou je spojena se snížením rizika spontánního předčasného porodu.

V sekundární analýze předchozích prospektivních kohortových studií, byly studovány ženy s jednočetným těhotenstvím, které porodily mezi 20 a 42 týdnem těhotenství. Kritéria pro zařazení byl věk matky 16 a více let, jeden živý plod v děloze. Ženy, které podstoupily měření nuchální translucence nebo u plodu byla diagnostikována anencefalie, byly ze studie vyloučeny. Do studie se zapsalo 38 033 žen, 189 (0,5 %) mělo chybějící údaje ohledně suplementace kyseliny listové, u 430 (1,1 %) byly neúplné údaje v dokumentaci, 529 (1,4 %) žen neměla v dokumentaci údaj o gestačním věku v době porodu, 302 (0,8 %) žen potratilo nebo byla provedena interrupce. Kompletní výsledky o průběhu těhotenství, těhotenských komplikacích a samotném porodu byly k dispozici od 34 480 (91,4 %) žen.

Ve studijní populaci byla kyselina listová u 6 777 (19,6 %) žen používána 1 rok nebo méně, 12 444 (36,1 %) po dobu 1 roku před koncepcí a 15 259 (44,3 %) neužívala žádné preparáty. Prekoncepční suplementace je spojena s vyšší porodní hmotností a nižší mírou spontánních porodů mezi 32. - 37. týdnem gestace a předčasným odtokem plodové vody (PROM) před 32. týdnem. Celkem 2 660 (7,7 %) žen porodilo předčasně před 37. týdnem a 473 (1,4 %) porodilo před 32. týdnem. Riziko spontánního předčasného porodu se snížilo s dobou trvání prekoncepční suplementace kyselinou listovou a bylo nejnižší u žen, které používají tyto doplňky rok a déle. V 70 % došlo ke snížení rizika spontánního předčasného

porodu mezi 20. -28. týdnem těhotenství, jestliže žena užívala kyselinu listovou 1 rok a déle a 50% snížení rizika mezi 28. – 32. týdnem gestace.

Pomocí naší analýzy jsme dospěli k závěru, že prekoncepční suplementace kyselinou listovou je spojena s 50 – 70% snížením výskytu spontánního předčasného porodu. Riziko předčasného spontánního předčasného porodu je nepřímo úměrné délce suplementace. Doplnění kyseliny listové však není spojeno s dalšími těhotenskými komplikacemi. (Bukowski a kol., 2009, s. 1-6)

Czeizel ve svém článku poznamenal, že každý rok se mezi 135 miliony narozenými projeví 3 % postižených strukturálními vrozenými vadami. V současnosti je celková skupina vrozených vad (CA) hlavní příčinou dětské úmrtnosti a postižení. Proto je prevence CA problém veřejného zdravotnictví. Není totiž pochyb o tom, že primární prevence je lepší než ukončení těhotenství po prenatalní diagnostice vad plodu.

Na počátku roku 1990 dvě randomizované klinické studie ukázaly účinnost suplementace kyseliny listové v prekoncepčním období v primární prevenci prvního i opakovaných výskytů defektů neurální trubice (NTDS). Maďarská randomizovaná klinická studie také prokázala, že riziko vzniku vrozených vad kardiovaskulárního a močového systému bylo sníženo prekoncepční suplementací kyseliny listové. Nedávno byly diskutovány 2 hlavní otázky týkající se primární prevence CA. První otázkou bylo, zda užívat kyselinu listovou samostatně nebo obsaženou v multivitaminovém preparátu. Druhá otázka je spojena s dilematem, zda vysoké dávky kyseliny listové (5 mg/den) jsou lepší než denní dávka (0,4 -0,8 mg) multivitaminového doplňku s obsahem kyseliny listové. V tomto článku jsou shrnuty metody a výsledky těchto intervenčních studií.

Ženy, které byly vybrány z maďarského prekoncepčního programu, se dobrovolně zúčastnily nejprve randomizované kontrolované studie (únor 1984 až duben 1991) a později i kohortové studie (květen 1993 až duben 1996). Podmínkou účasti bylo prekoncepční užívání stejného multivitaminového doplňku (Elevit prenatal). Ke každé ženě ze studie, byla kontrolně přiřazena žena, která neužívala multivitaminy, kyselinu listovou nebo mikronutrienty v prekoncepčním období. Tyto ženy byly vybrány z regionálních klinik prenatalní péče.

Dle HCAR (maďarský registr vrozených anomálií), výskyt případů s CA byl 35 na 1000 narozených dětí a asi 90 % bylo během 17 let, což je období, ve kterém

probíhaly 2 výše zmíněné studie. Výsledky těchto 2 intervenčních studií ukazují, že přibližně v 92 % lze předejít NTD užíváním multivitaminových doplňků s obsahem fyziologické dávky (0,8 mg) kyseliny listové během prekoncepčního období. Dalším důležitým zjištěním bylo významné snížení prevalence CA ve skupině žen, která užívala doplňky (20,64 na 1000 narozených) ve srovnání se skupinou, která nebyla suplementována (40,57 na 1000 narozených). Celkové snížení CA bez NTD případů bylo 19,93 na 1000 narozených. Výrazný pokles byl zaznamenán také ve výskytu CA močového traktu a kardiovaskulárního systému. Zjištěné údaje tedy podporují hypotézu, že značné části defektů neurální trubice lze předejít užíváním multivitaminových doplňků, které obsahují nízkou dávku kyseliny listové. (Czeizel, 2004, s. 50-54)

Wen a kol., provedli studii s cílem zjistit souvislost mezi příjmem kyseliny listové na počátku druhého trimestru a rizikem vzniku preeklampsie. Kyselina listová může snížit riziko preeklampsie zlepšením placentární a systémové endoteliální funkce a přímo nebo nepřímo tím, že sníží hladinu homocysteinu v krvi. Cílem této studie bylo komplexně zhodnotit vztah mezi suplementací kyseliny listové, jejich hodnot v séru, homocysteinem a enzymem 5,10 methylenetetrahydrofolátreduktázou, jehož změny mohou souviset s rizikem preeklampsie. The Ottawa and Kingston (OaK) Birth Cohort přijal během návštěvy v Ottawa Hospital a Kingston General Hospital ženy mezi 12-20 týdnem těhotenství. Analýza obsahovala data z období mezi říjnem 2002 a prosincem 2005. Sestry provádějící výzkum vysvětlily těhotným ženám účel studie, co se od nich očekává a co mohou od studie očekávat ony. Po podepsání informovaného souhlasu, byla ženám odebrána krev pro genetické a biochemické vyšetření. Demografické a klinické údaje byly shromážděny pomocí strukturovaného rozhovoru. Informace o užívání kyseliny listové a dalších vitamínů, včetně značky výrobku a data zahájení a ukončení suplementace byly získány při vstupním dotazování a znovu v době před porodem. Laboratorní vyšetření byla provedena za účelem zjištění hladiny kyseliny listové a homocysteinu v plazmě a za přítomnosti termolabilní varianty MTHFR genu.

Celkem 4024 žen bylo osloveno, aby se zúčastnilo studie, 3134 (78 %) souhlasily a byly přijaty. Z nich bylo 70 vyloučeno kvůli narození dvojčat a 113 žen bylo vyloučeno z důvodu chybějících informací, jako byly gestační věk při porodu,

porodní hmotnost nebo pohlaví dítěte. Konečný počet žen vhodných ke studii byl 2951. Nejčastěji ženy užívaly kyselinu listovou obsaženou v multivitaminovém přípravku (74,3 %), pouze kyselinu listovou užívalo 9,22 % žen a 16,48 % užívalo 2 nebo více druhů vitaminů. Co se týče denní dávky, 4,2% žen užívalo 0,1 -0,9 mg, 79,32 % užívalo 1 mg, 6,56 % se pohybovalo v denní dávce 1,1-1,9 mg a zbylých 9,92 % užívalo více jak 2 mg kyseliny listové denně. 62 % žen zahájilo suplementaci před koncepcí a 38 % po koncepci. Užívání (částečně nebo úplně) přerušilo 544 (20,1 %) žen.

Zúčastněné byly především bělošky s vysokým socioekonomickým statusem. Větší pravděpodobnost neužívání doplňků s kyselinou listovou bylo u mladých žen, multipar, žen, které mají nižší úroveň vzdělání a které kouřily během těhotenství. Suplementace kyselinou listovou byla spojena se zvýšením hladiny v séru a zároveň došlo ke snížení plazmatického homocysteinu. Souvislost mezi doplněním kyseliny listové a snížením hladin homocysteinu v plazmě byla významnější v krevních vzorcích odebraných v pozdějším týdnu těhotenství a zejména u žen s MTHFR termolabilní variantou genu.

Míra preeklampsie byla nižší ve skupině žen, které byly suplementovány (4,97 %), než ve skupině, která neužívala kyselinu listovou (5,4 %), i když tento rozdíl není statisticky významný. Nebyly zjištěny žádné významné vztahy mezi nízkou hladinou kyseliny listové v séru, hyperhomocysteinémií a termolabilní MTHFR variantou genu s rizikem preeklampsie. Ať už ženy zahájily suplementaci před nebo po početí, nebo ukončily doplňování ve třetím trimestru, rychlost preeklampsie byla nižší než u žen, které neměly žádné doplňování kyseliny listové.

Tato prospektivní kohortová studie kanadských žen zjistila, že 92 % bylo suplementováno kyselinou listovou nebo multivitaminy s obsahem kyseliny listové již ve druhém trimestru a většina z nich (více jak 95 %) užívala dávku 1 mg nebo vyšší, což je dvakrát více než je doporučená denní dávka pro prevenci NTD. Doplnění multivitaminy, které obsahují kyselinu listovou, bylo spojeno s její zvýšenou hladinou v séru, snížením hladiny plazmatického homocysteinu a snížením rizika preeklampsie v 63 %. Naše studie nepozorovala přidružení mezi mutací genu MTHFR a preeklampsií. Autoři se domnívají, že suplementace kyseliny listové v této studijní populaci může potlačit genetický vliv na preeklampsií.

Závěry z této studie dávají naději na novou strategii pro prevenci preeklampsie. Randomizované kontrolované studie by mohly poskytnout definitivní důkaz o vztahu mezi příjmem kyseliny listové a rizikem preeklampsie. Nálezy observačních studií mohou pomoci při přípravě budoucích randomizovaných studií a stanovit budoucí rovnováhu randomizovaných studií. (Wen a kol., 2008, s. 41-47)

3 VYUŽITÍ NĚKTERÝCH PŘÍRODNÍCH METOD V TĚHOTENSTVÍ

Výskyt a závažnost nevolnosti a zvracení

Lacasse a kol., se ve své studii zabývají problematikou NVP (nauzea a zvracení v těhotenství) během prvního a druhého trimestru. Cílem studie bylo odhadnout výskyt a závažnost NVP v závislosti na rase a etnické příslušnosti. Dále se autoři snažili identifikovat determinanty NVP během prvního a druhého trimestru se zvláštním důrazem na rasu a etnickou příslušnost.

Byla provedena prospektivní studie žen, které docházely na prenatalní vyšetření na kliniku Centre Hospitalier Universitaire Saint-Justine (CHU Saint-Justine) nebo na kliniku René-Laennec, obě sdružené s University of Montreal, Quebec, Canada. Studie probíhala od října 2004 do března 2006. Ženy byly vybrány, jestliže jim bylo alespoň 18 let, byly na své první prenatalní kontrole. Na konci první prenatalní návštěvy, byl dán vybraným ženám dotazník, který měly zpět vyplněný dodat během následujících sedmi dnů do koordinačního centra v CHU Ste-Justine. Mezi 20. a 26. týdnem těhotenství, byly ženy osloveny znovu s cílem získat další potřebné informace.

Přítomnost a závažnost NVP byly hodnoceny ve dvou odlišných gestačních obdobích (1. a 2. trimestr). NVP byla ženami hlášena jako dichotomické proměnné (ano/ne). Závažnost NVP byla měřena řízeným PUQE indexem v průběhu celého prvního trimestru těhotenství. Tento index je založen na třech fyzických příznacích a to jsou nevolnost (trvání se udává v hodinách), počet říhání a počet epizod zvracení za den od počátku těhotenství. Celkový počet bodů se může pohybovat mezi 3 až 15, kdy 3 - 6 bodů představuje mírné příznaky, 7-12 středně závažné symptomy a 13-15 závažné symptomy. Ověřovací studie tohoto PUQE indexu nezjistila přítomnost zkreslení při hodnocení závažnosti průběhu NVP.

Demografické a socioekonomické údaje byly shromážděny v prvotrimestrálním dotazníku. Pokud jde o používané léky, dotazník v prvním trimestru obsahoval otázky ohledně užívání vitaminů a perorální antikoncepce (OC) a užívání léků na nevolnost a zvracení, včetně nefarmakologických metod.

Studijní populace se skládala z 376 těhotných žen. V prvním trimestru udávalo 78,5 % NVP, z nichž u 52,2 % byla mírná forma NVP, 45,3 % trpělo střední NVP a zbylé 2,5 % trpělo těžkou NVP. Kromě toho 26 % žen udávalo také nadměrné slinění během prvního trimestru. Pokud jde o léčbu nevolnosti, 20,4 % uvedlo užívání léků a 17,9 % použilo nefarmakologické metody. Pokud jde o druhý trimestr, 40,1 % žen udávalo NVP, 63,3 % mírnou, 35,9 % střední a 0,8 % těžkou NVP. Míra příznaků NVP se významně neliší v rasových/etnických skupinách, nicméně srovnání ukázalo, že NVP byla častější u hispánských žen ve srovnání s asijskými ženami.

Co se týče nadměrného slinění, výskyt byl vyšší u černošek (79,2 %), než u bělošek (19,6 %) a hispánských žen (35,7 %). Bylo dokázáno, že cvičení během prvního trimestru, pití kávy před těhotenstvím a zvýšení tělesné hmotnosti v průběhu prvního trimestru byly signifikantně spojeny se snížením pravděpodobnosti NVP ve druhém trimestru. Naopak přítomnost NVP během prvního trimestru a ženské pohlaví plodu byly významně spojeny se zvýšeným hlášením NVP ve druhém trimestru. Rasa/etnický původ nebyl faktorem pro vznik NVP ve druhém trimestru těhotenství.

Ve studii autoři dospěli k závěru, že NVP je významným zdravotním problémem v těhotenství. Studie také naznačuje, že černošské a asijské ženy mají méně NVP v prvním trimestru než bělošské ženy. Také se ukázalo, že rasa/etnicita ovlivňuje vykazování dalších onemocnění spojených s NVP, jako je např. nadměrné slinění. NVP by mělo být nadále dostatečně zkoumáno, co se týče závažnosti příznaků, narušení každodenních činností a potřeby léčby. Vzhledem k tomu, že vztah rasa/etnický původ a NVP nebyl tak dalece prozkoumán, je třeba provést další studie, které by naše zjištění potvrdily. (Lacasse a kol., 2009, s. 1-8)

Latva-Pukkila a kol. se ve své studii zabývají nevolností a zvracením v těhotenství (NVP). Poukazují na to, že NVP mohou změnit příjem potravy a podotýkají, že dietní a klinické důsledky NVP nejsou stále pochopeny. Tato studie porovnávala rozdíly příjmu potravy a klinické příznaky u žen s NVP a bez ní. Celkovým cílem studie bylo sledovat a optimalizovat mateřský příjem potravy a vliv na nemocnost dítěte. V tomto výzkumném článku nebylo uvedeno časové období, za které byla studie prováděna.

Studovaná populace se skládala z 256 žen. Těhotné ženy byly o studii informovány během své první prenatalní návštěvy pomocí letáků, které byly distribuovány na mateřských klinikách ve městě Turku a jeho sousedních oblastech v jihozápadním Finsku. Zúčastněné ženy kontaktovaly studijní sestry pro získání dalších informací. Ženy byly zahrnuty do studie, pokud byly zcela zdravé a netrpěly žádnými chronickými onemocněními, jako je např. diabetes mellitus. Všechny ženy měly první prenatalní vyšetření provedeno před 17. týdnem těhotenství. Dalším kritériem zahrnutí do studie bylo také vyplnění potravinového deníku a informace o NVP v časně fázi těhotenství. Konečný počet žen vybraných do studie byl 187.

Studijní návštěvy se konaly třikrát během těhotenství (průměrně ve 14., 24. a 34. týdnu těhotenství). Váha v každém trimestru a výška při první návštěvě byla zaznamenána sestrou. Dále byly zahrnuty otázky ohledně výskytu NVP. Závažnost NVP byla hodnocena takto: žádné zvracení ani nevolnost, jen nevolnost nebo jen zvracení. Poporodní deprese byla hodnocena pomocí Edinburgh Post-natal Depression scale se stupnicí 0-30, přičemž více jak 10 bodů bylo považováno za postnatální depresi. Data narozených dětí byla získána z nemocničních záznamů, hmotnost, délka a obvod hlavy byly měřeny u dětí v prvním a pak v šestém měsíci.

Z celkové kohorty 134 žen uvedlo 134 (72 %) nevolnost, 40 (30 %) z nich udávalo zvracení a 9 (4,8 %) zvracelo více než jedenkrát denně. Většina žen měla vysokoškolské vzdělání a byly primipary. Délka těhotenství byla kratší (průměrně 39,9 týdnů těhotenství) u žen s NVP v porovnání s těmi bez NVP (průměrně 40,4 týdnů gestace). Co se týče ztráty hmotnosti, u žen s NVP byla 11,2 % a u žen bez NVP 9,4 %. Zvýšení tělesné hmotnosti v prvním trimestru bylo 2,9 kg u žen, které zvracely a 2,5 kg u těch, které nezvracely.

Co se týče poporodní deprese, nebyl zde žádný významný rozdíl mezi skupinami žen s NVP (11 %) a bez ní (9 %). Ženy s nevolností a zvracením častěji porodily chlapce (56 %). Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v délce a váze dětí narozených ženám s nebo bez NV.

Příjem potravin během prvního trimestru se liší u žen s a bez NVP. Ženy s nevolností a zvracením mají tendenci k nižšímu příjmu zeleniny. Dietní příjem vitamínu B12 a zinku během prvního trimestru byl významně nižší u žen s NVP. Celkový příjem vitamínu D a kyseliny listové byl nižší, než je doporučeno. Dále bylo zjištěno,

že příjem potravin a živin se nelišil u žen, které zvracely a u těch, které trpěly jen nevolností. Průměrný příjem tuků a nasycených mastných kyselin, stejně tak i bílkovin byl vyšší, zatímco příjem sacharidů byl nižší, než je doporučeno, u obou skupin žen. V průběhu těhotenství byl příjem masa nižší o 16,8 g u žen s NVP.

Výsledky studie ukázaly, že NVP je spojována se změnami dietních návyků žen v raném těhotenství. Bylo prokázáno, že ženy s NVP měly snížený příjem masových výrobků a byla zde i mírná tendence ke snížení příjmu zeleniny. Dopad NVP na příjem potravy přesahoval dobu těhotenství. Příjmy však byly přiměřené s ohledem na doporučení a nebyly zde prokázány dopady na růst plodu během prvních šesti měsíců. (Latva-Pukkila a kol. 2009, s. 69-74)

Nevolnost v časném těhotenství a riziko vrozených srdečních vad

Boneva a kol. provedli studii za účelem zjištění vztahu mezi mateřskou nevolností (NP) v těhotenství a rizikem narození dítěte s vrozenou srdeční vadou. Konkrétně se pokusili najít odpověď na následující otázky: 1) Může nauzea během těhotenství změnit riziko vzniku vrozených srdečních vad?, 2) Pokud ano, je riziko způsobeno nevolností nebo užíváním léků proti nevolnosti?, 3) Existuje úprava pro rizika specifických, zejména vrozených srdečních vad? V této studii byla použita podmnžina dat z case-control studie vrozených defektů v Atlantě. Studie byla provedena v letech 1982 -1983. V této studii byly informace získány od rodičů, jejichž děti měly vrozené vady a kontrolní skupinu tvořili náhodně vybraní rodiče dětí bez vrozených vad. Data pro studii byla použita z Metropolitan Atlanta Confenital Birth Defects Program (MACDP), což je program plošného sledování kongenitálních defektů v pěti krajích metropolitní oblasti Atlanty. MACDP identifikuje děti se strukturálními vrozenými vadami diagnostikovanými v průběhu prvního roku života. Zdroji informací jsou lékařské záznamy z porodnic, dětských a speciálních oddělení, cytogenetických laboratoří. Kontrolní děti byly náhodě vybrány ze vzorku všech dětí bez vrozených vad narozených ve stejném období a stejné oblasti. Byl-li studován vztah mezi mateřskou NP a výskytem vrozených srdečních vad, byly vybrány případy živě i mrtvě narozených dětí s vrozenou srdeční vadou za použití Mezinárodní klasifikace nemocí. Děti s foramen ovale, nedonošené

děti s perzistující ductus arteriosus a děti u nichž byla vada spojená se známým syndromem jako je trizomie 21 nebo 18, u kterých jsou kardiovaskulární poruchy běžné, byly vyloučeny ze studie. Informace o průběhu těhotenství, demografické údaje a expozice během těhotenství byly získány prostřednictvím telefonického rozhovoru.

Na základě odpovědí byly matky rozděleny do dvou hlavních skupin podle toho, zda se u nich objevila nevolnost či nikoliv. Ve snaze kvantifikovat nevolnost byly matky rozděleny do různých úrovní nevolnosti během těhotenství na základě doby nástupu, trvání a frekvenci nevolnosti. Byly zvoleny 3 proměnné a to nástup, četnost a doba trvání. Nástup nevolnosti byl považován za časný, pokud začala nevolnost během prvních 2 měsíců těhotenství. Tato doba totiž zahrnuje citlivé období vývoje srdce.

Studie se zúčastnilo celkem 4027 žen, z nichž 3029 bylo v kontrolní skupině. Byly to většinou bělošky (71,3 %) ve věku 25 až 29 let (34,1 %), z nich většina měla středoškolské vzdělání (61,6 %) a co se týče parity v 33, 8 % byly prvorodičkami. V těhotenství užívalo 57, 7 % žen vitamíny, 33, 9 % uvedlo kouření během těhotenství a 49,7 % žen užívalo alkohol v těhotenství. Nevolnost v těhotenství udávalo 695 žen, z toho 257 (37 %) žen trpělo závažnou formou nevolnosti a pouze 34 (4,9 %) udávalo velmi mírnou formu. Celkem 25,4 % matek s časnou NP použilo léky proti nevolnosti v prvních osmi týdnech těhotenství. Použití léků proti nevolnosti bylo spojeno s významně nižším rizikem vrozených srdečních vad. Nejčastěji používaným preparátem byl Bendectin. Pro většinu vrozených srdečních vad, s výjimkou Falotovy tetralogie a syndromu hyponastického levého srdce, bylo nižší riziko v podskupině žen, které užívaly léky proti nevolnosti. Tento rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti.

Bylo tedy zjištěno, že užívání léků proti nevolnosti v prvních osmi týdnech těhotenství snižuje riziko vzniku vrozených srdečních vad, ale je třeba provést další studie a výzkumná šetření, aby byly odhaleny patogenetické aspekty vrozených srdečních vad a včas zahájena prevence těchto závažných a v poslední době velmi častých vrozených defektů. (Boneva a kol., 1999, s. 717 – 724)

Zvracení a jeho vliv na psychiku těhotných žen

Chou a kol. ve své studii testovali hypotézu, zda nevolnost a zvracení nebo únava mohou působit na psychosociální stránku těhotné ženy. Tato studie byla provedena s cílem zjistit více poznatků o této problematice.

Byla provedena prospektivní studie u těhotných žen od 6. do 10. týdne gravidity v centrech prenatální péče v Texasu, ale autoři zde neuvádí časové období, ve kterém studie probíhala. Ženy, kterým bylo více jak 18 let, podepsaly souhlas s účastí ve studii. Byly jim poslány studijní dotazníky, které byly po vyplnění zaslány zpět do center prenatální péče. Ze 149 dotazníků se vrátilo 116, z těchto 3 účastnice nesplňovaly kritéria a byly z analýzy vyloučeny, což vedlo ke konečnému počtu 113 (76%) žen z původního počtu.

Rozpětí věku účastnic bylo 18 až 36 let. Žen bílé rasy bylo 85 (75,2 %), 14 (12,4 %) afroamerického původu, 11 (9,7 %) mexických Američanek, 2 (1,8 %) Asiatky a 1 účastnice neudala etnický původ. Celkem 82 (72,6 %) účastnic mělo zaměstnání mimo domov. Většina (86 %) žen žilo ve společné domácnosti s manželem nebo partnerem. Střední délka trvání těhotenství v době vyplňování dotazníku byla 59 dní (rozmezí od 28 do 136 dnů).

Třicet účastnic (26,5 %) ze 113 neudávalo nauzeu ani zvracení, 43 (38,1 %) mělo příležitostně nauzeu a zvracení a zbylých 40 (35,4 %) udávalo častou nauzeu a zvracení. Vztah mezi nevolnostmi, zvracením a pracovním postavením byla analyzována pomocí chí-kvadrát testu. Výsledek ukázal, že frekvence nevolnosti a zvracení není závislá na zaměstnání. Osm z 82 účastnic, které byly zaměstnány, vykazovaly lehkou zátěž, 60 středně těžkou, 13 těžkou a 1 neuvedla údaj o pracovní době. Čtyřicet pět (54,9 %) účastnic uvedlo sedavé zaměstnání a 37 (45,1 %) naopak mělo zaměstnání, kde se stojí nebo chodí. Navíc, 14 (17,5 %) uvedlo velmi málo stresu v práci, 48 (60 %) mírný stres, 18 (22,5 %) velké množství stresu a dvě účastnice na tuto otázku neodpověděly. Ve srovnání s nevolnostmi a zvracením, byla častěji hlášena únava. Ta nebyla hlášena u čtyř (3,5 %) že, u 49 (43,4 %) občasná únava a 60 (53,1 %) udávalo pravidelnou únavu. Těhotné ženy, které měly často nevolnost a zvracení, pociťovaly deprese ve větší míře, než ženy bez výše uvedených příznaků.

Tato studie byla provedena s cílem ověřit, zda frekvence nevolnosti, zvracení a únavy byla v korelaci s psychosociálními proměnnými. Jen omezený počet psychologických faktorů byl spojen s nevolností, zvracením a únavou na počátku těhotenství. Nejasné však je, zda depresivní symptomy a sociální podpora předcházela fyzickým příznakům nebo pochází od nich. Nicméně, mnoho žen zažilo příznaky nevolnosti, zvracení a únavy a pro lepší pochopení je třeba zjistit příčinné souvislosti a zlepšit tak zdraví žen na počátku těhotenství. (Chou a kol., 2003, s. 119-124)

Cílem studie, kterou provedl Swallow a kol., bylo zjistit averzivní podněty, které se vztahují k nevolnosti a zvracení v těhotenství (NVP), stanovení příjmu stravy a tekutin v časném těhotenství a prozkoumat vztahy mezi averzivními podněty a zdravotními opatřeními.

Účastnicemi byly ženy, které navštěvovaly prenatální kliniku Hull Maternity Hospital, nebylo zde však uvedeno časové období, ve kterém studie probíhala. Tato klinika slouží městské komunitě na severu Anglie, v níž je 98 % bělochů. Gestační věk těhotných žen v době studie byl 10 až 13 týdnů. Dotazníky byly distribuovány porodními asistentkami v čekárně kliniky. Dotazník zahrnoval všeobecný zdravotní dotazník (GHQ), dotazník týkající se nevolnosti a zvracení (NVPI). Dále byly použity vizuální analogové škály, dvě byly použity ke zjištění příjmu stravy a tekutin a další dvě škály byly použity, aby určily vnímání nálady a nemoci. Obě škály měly na své stupnici hodnoty od 1 do 14. Skóre 7 tedy představovalo střední hodnotu.

Celkem 284 žen odevzdalo kompletně vyplněný dotazník. Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi očekávanou a pozorovanou hodnotou v příjmu potravy, ale příjem tekutin byl výrazně vyšší, než se očekávalo.

Co se týče averze vůči potravinám a pachům, z 284 vrácených dotazníků, celkem 57 % žen uvedlo averzivní podněty, z nichž 72 % trpělo averzí vůči pachům potravin, averzi vůči nápojům uvedlo 26 % žen a 31% mělo averzi k ostatním výrobkům. V kategorii potravin uvedlo averzi k tučným a smaženým výrobkům 28 % žen a 17 % mělo averzi k masu, rybám a vejším.

Celkem 97 žen (34 %) uvedlo, že na nevolnost a zvracení nezabral žádný lék ani alternativní produkty (např. zázvor). 110 (39 %) žen se zmiňovalo o copingových

strategiích (např. 60 % žen jedlo jen určité potraviny, 10 % užívalo zázvor, 8 % využilo akupresury či léků).

Závěrem lze říci, že ženy, které byly nepříznivě ovlivněny pachy, měly vyšší závažnost NVP. Pachy se zdají být důležitými stimuly způsobující NVP, s vnímáním averze vůči pachům stoupá závažnost nauzey. Ženy závažně postižené NVP vykazují horší zdravotní stav. Role čichu v těhotenství a zvláště v souvislosti se závažností NVP by měla být hodnocena i nadále. (Swallow, 2005, s. 544-549)

Zmírnění nevolnosti a zvracení

Doplňková a alternativní medicína ke zmírnění nevolnosti a zvracení

Hollyer a kol. poukazují na skutečnost, že využití doplňkové a alternativní medicíny (CAM) se zvyšuje v době posledního desetiletí. Hlavním cílem proto bylo zjistit prevalenci použití CAM u žen trpících nauzeou a zvracením. Proto byla provedena v Torontu pilotní studie, aby zkoumala prevalenci, typ léčby a dohled nad ní. Doba, během níž studie probíhala, nebyla uvedena.

Ve studii byla použita NVP poradenská linka v programu Mother risk, který se nacházel v Nemocnici pro nemocné děti v Torontu, Ontario. Na linku mohly volat ženy z celé severní Ameriky. V telefonním rozhovoru byly požádány, zda by se zúčastnily průzkumu týkajícího se použití nebo nepoužití CAM. Dotazník byl poté ženám předložen při předem sjednané schůzce. K popisu závažnosti NVP byla použita stupnice od 1 do 10 (10 byl nejhorší stupeň NVP). Respondentky, které použily CAM, byly požádány o sdělení, jaký druh CAM použily, kde se o CAM dozvěděly a zda bylo toto užití kontrolováno lékařem.

Celkem 70 žen ze 110 souhlasilo s rozhovorem a s vyplněním dotazníku. Většina žen byla ve věku 30-34 let (48,6 %), 87 % bylo bělošského původu, 88,6 % bylo vdaných nebo žilo s partnerem, 67,2 % mělo ukončené vysokoškolské vzdělání a 41,2 % mělo již 1 dítě. Předěšlou zkušenost s NVP mělo 57 (67,3 %) žen. Prenatální péče probíhala v 57,8 % u rodinného lékaře, v 15,6 % u porodníka a 9,4 % žena navštěvovalo porodní asistentku.

Téměř 2/3 žen (61,2 %) použilo CAM ke zmírnění NVP. Nejčastějším druhem CAM bylo užití zázvorového čaje nebo pilulek (50,7 %) a akupresury (45,8 %). O CAM se nejvíce ženy dozvěděly od přátel a rodinných příslušníků a to ve 40,1 %, dále ve 30,3 % od zdravotnických pracovníků. Nejběžnější důvod pro použití CAM bylo to, že se ženám zdál bezpečnější než léky a nejčastějším důvodem pro nepoužití CAM bylo to, že o použití těchto produktů nebyl dostatek informací.

Výsledky ukázaly, že CAM byla užívána téměř 2/3 zkoumané populace žen s NVP. Bylo zjištěno, že použití CAM bylo z velké části bez lékařského dohledu. Stručně řečeno, značné množství žen používá CAM pro zmírnění příznaků nevolnosti a zvracení, navzdory nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Další výzkum v této oblasti může ženám umožnit získání více poznatků o možnostech léčby NVP v časně fázi těhotenství. (Hollyer a kol., 2002, s. 1-6)

Zázvor a snížení nevolnosti a zvracení

Vutyavanich a kol. chtěli ve své studii zjistit, zda je kořen zázvoru účinný ke snížení závažnosti nevolnosti a zvracení v časném těhotenství. Do studie byly přijaty ženy, které poprvé navštívily prenatální kliniku Maharaj Nakorn Chiang Main Univerzitní nemocnice Chaiang Mai v Thajsku. Studie probíhala od 1. října 1998 do 28. února 1999. Byly zařazeny ženy, které přišly na první návštěvu, jejichž těhotenství trvalo 17 týdnů a méně a udávaly nauzeu s nebo bez zvracení. Účastnice se výrazně nelišily ve věku (průměrně 28 let), paritě (primipary), gestačním věku (průměrně 10 týdnů) ani ve vzdělání (středoškolské).

Způsobilé ženy byly rozděleny do dvou skupin. První skupina užívala čtyřikrát denně tobolku zázvoru (celkem 1 g) po dobu 4 dnů a druhá skupina totožně vypadající placebo tobolku ve stejném režimu v této prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené studii. Ženy byly požádány, aby hodnotily závažnost nevolnosti na vizuální analogové škále při jejich první studijní návštěvě, dále dvakrát denně po následující 4 dny a také zaznamenaly počet epizod zvracení během 24 hodin před léčbou a každý den po ní. Tato škála byla použita pro posouzení změny v závažnosti nevolnosti při následující návštěvě o týden později.

Z 992 pacientek splňovalo kritéria 88, z nich 70 souhlasilo s účastí ve studii. Do skupiny s placebem bylo zařazeno 38 účastnic a zbylých 32 bylo ve skupině, která užívala zázvor. Tři pacientky (7,9 %) v placebo skupině nepřišly na navazující návštěvu, ostatní byly zahrnuty do studie. Skupina užívající zázvor měla nižší skóre nevolnosti než skupina užívající placebo. Po 4 dnech léčby byl počet epizod zvracení žen u skupiny se zázvorem výrazně nižší (37,5 %) než u placebo skupiny (65,7 %). Při použití Likertova měřítka pro posouzení změny v závažnosti nevolnosti, ženy léčené zázvorem udávaly zlepšení v 87,5 % ve srovnání s ženami, které užívaly placebo (28 %). Nebyl zaznamenán žádný vedlejší účinek zázvoru na výsledek těhotenství.

Tato randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie ukázala, že kořen zázvoru je dobře snášen a pomáhá zmírnit závažnost nevolnosti a snižuje epizody zvracení v časném těhotenství. V různých státech se může lišit dávka, která je obecně doporučována, aby splnila antiemetický účinek. I když délka studie byla příliš krátká, přinesla smysluplné informace o příznivém účinku na nevolnost a zvracení a také ukázala, že použití zázvoru v těhotenství je bezpečné a nevykazuje žádné vedlejší účinky. (Vutyavanich a kol, 2001, s. 1-2)

Willets a kol. zkoumali účinek zázvorového extraktu na příznaky ranní nevolnosti. Proto provedli dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii porovnávající extrakt zázvoru s placebem. Hlavním cílem bylo porovnat zkušenosti s nevolností při užívání zázvoru a placeba. Nebyla zde uvedena informace o místě ani časovém období, za které studie probíhala.

Aby mohly být ženy přijaty do studie, musely být těhotné méně než 20 týdnů, udávaly zkušenosti s ranní nevolností nejméně týden nereagující na dietní opatření. Ženy, které již užívaly zázvor, vitamin B6 nebo léky k terapii nevolnosti, byly požádány, aby po dobu 3 dnů před vstupem do studie neužívaly tyto přípravky. Studijní medikace byla podána jako kapsle totožného vzhledu, placebo obsahovalo sojový olej a do ostatních tablet bylo přidáno 125 mg zázvorového extraktu (odpovídá 1,5 g sušeného zázvoru). Ženy užívaly kapsle čtyřikrát denně (v 8, 12, 16 a 20 hodin) a zaznamenávaly své symptomy hodinu po užití kapsle pomocí Rhodosova indexu nevolnosti, zvracení a říhání (RINVR). RINVR byl vyplňován 1

hodinu po léčbě. Základní výsledky byly zaznamenány den po první návštěvě. Studijní léky byly užívány 4 následující dny.

Ke studii bylo přijato 120 žen, které byly rozděleny do 2 skupin po 60. Nicméně, 21 žen bylo vyloučeno pro nedostatek údajů, tudíž konečné rozdělení populace do skupin vypadalo takto: do placebo skupiny bylo zařazeno 51 žen, do skupiny „zázvoru“ 48.

Průměrný věk žen ve skupině „zázvoru“ byl 33 let a v placebo skupině 31 let. 103 (86 %) žen bylo bílé rasy, devět (7,5 %) Asiatek, sedm (5,8 %) Hispánek a jedna (0,8 %) byla domorodá žena. Průměrná délka gestace byla 9 týdnů, Sto jedenáct (92 %) byla v prvním a devět (8 %) bylo ve druhém trimestru. Nevolnost během celého dne udávalo 68 (58 %) žen, 13 (11 %) měly příznaky pouze v dopoledních hodinách. Čtyřicet šest žen (39 %) udávalo stálou nevolnost. Šedesát devět žen (58 %) uvedlo epizody zvracení. U obou skupin došlo ke snížení celkové nevolnosti od začátku 1. dne, které zůstalo konzistentní až do 4. dne. Skóre nevolnosti bylo výrazně nižší u skupiny „zázvoru“. Ke snížení nevolnosti ve skupině „zázvoru“ došlo ve středu dne (kolem 13. hodiny). Říhání bylo také sníženo při užívání zázvoru, i když v menším rozsah. Nebyl pozorován žádný významný efekt na zmírnění zvracení.

Autoři tedy došli k závěru, že zázvor je možné používat za užitečnou metodu u žen, které trpí ranní nevolností v časném těhotenství. Je ale třeba dalších studií, které by prozkoumaly, jaká gramáž zázvoru je opravdu účinná a bezpečná při snížení nevolnosti a zvracení. (Willettts a kol., 2003, s. 139-144)

Studii, která porovnávala účinnost zázvoru a vitamínu B6, provedli Chittumma a kol. na prenatalní klinice Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital (BMAMC&VH) v období od května do srpna 2005. Cílovou populací byly těhotné ženy před nebo v 16. týdnu těhotenství, které udávaly nevolnost s nebo bez zvracení a musely vyhledat lékařskou péči. Následně byly rozděleny náhodně do 2 skupin. První obdržela 325 mg zázvorové kapsle a druhá 12,5 mg identicky vypadající kapsle vitamínu B6. Kapsle měly užívat třikrát denně před jídlem po dobu 4 dnů. Ženy měly nejprve zaznamenat výskyt symptomů 24 hodin před začátkem léčby a pak každý následující den po zahájení léčby. Stupeň nevolnosti a zvracení byly hodnoceny třemi fyzickými příznaky (nevolnost, trvání

nevolnosti, počet epizod zvracení) a to pomocí Rhodosova skóre. Rozdíl výsledků před a po léčbě byl vypočten po 4 dnech.

Během sledovaného období se zapsalo do studie 126 těhotných žen, které byly náhodně rozděleny po 63 do 2 skupin. Dvě ženy (3,2 %) ze skupiny „zázvoru“ a 1(1,6 %) ve skupině „vitaminu B6“ nevrátily sledovací dotazník. Střední věk žen v obou skupinách se pohyboval v rozmezí 24 – 25 let, byly těhotné poprvé a většinou měly základní vzdělání a byly vdané. Zázvor a vitamin B6 výrazně snižují skóre nevolnosti a zvracení z $8,7 \pm 2,2$ na $5,4 \pm 2,0$ v případě zázvoru a z $8,3 \pm 2,5$ na $5,7 \pm 2,3$ ve skupině „vitaminu B6“. Navíc, průměrné skoré změny bylo větší u skupiny „zázvoru“ než u vitaminu B6 ($3,3 \pm 1,5$ versus $2,6 \pm 1,3$).

Co se týče vedlejších účinků, ve skupině „zázvoru“ se vyskytlo v 12,7 % pálení žáhy, celkový útlum v 11,1 % a arytmie u 1,6 % žen. Ve skupině „vitaminu B6“ udávalo pálení žáhy v 3,2 %, útlum u 17,5 % a bolest hlavy udávalo 3,1 % žen. Jedna účastnice (1,6 %) ve skupině „zázvoru“ užívala léky proti bolesti hlavy a čtyři (6,3 %) ve druhé skupině užily nosní sprej. 4,9 % z první skupiny a 6,5 % žen z druhé skupiny užívaly kromě studijní medikace ještě další produkty obsahující zázvor.

Z výsledků studie vyplývá fakt, že zázvor i vitamin B6 jsou účinné při zmírnění nevolnosti a zvracení. Navíc, zázvor se ukázal jako účinnější než vitamin B6. Také hlášené nežádoucí účinky zázvoru se vyskytovaly v menší míře a nepotřebovaly terapeutické zásahy.(Chittumma a kol., 2007, s. 15-19)

Akupunktura a akupresura ke zmírnění nevolnosti a zvracení

Knight a kol. studovali hypotézu, zda je proti nevolnosti a zvracení (NVP) účinnější akupunktura nebo placebo (falešná) akupunktura. Byla tedy provedena studie na mateřské jednotce Royal Devon and Exeter Hospital. Chybí však časové období, ve kterém studie probíhala. Všechny vícerodičky a prvorodičky, které byly v 6. - 10. týdnu těhotenství a stěžovaly si na nevolnost s nebo bez zvracení. Časná doba těhotenství byla vybrána záměrně, protože v pozdější době většinou dochází k přirozenému vymizení nevolnosti a zvracení.

55 účastnic bylo náhodně rozděleno do akupunkturní a kontrolní skupiny. Léčba trvala 3 týdny a hlavním sledovaným parametrem bylo sledování nevolnosti pomocí

vizuální analogové stupnice. Ženy zapisovaly do stupnice denně ve stanovenou dobu, jestli pociťují nevolnost, zda zvracely, a když ano tak kolikrát a jestli na sobě pozorovaly nějaké vedlejší účinky léčby. Celková léčba byla hodnocena na stupnici typu Likert v rozsahu od velmi horší (1) přes mnohem lepší (3) až vymizení (5). Oba druhy akupunktury trvaly 15 minut, v prvním týdnu proběhla akupunktura dvakrát a jednou týdně po dobu následujících 2 týdnů. Minimální počet ošetření, které by splňovaly požadavky studie, byly tři.

Střední věk žen v obou skupinách byl 22 – 40 let, 32 žen bylo multipar, gestační věk se pohyboval kolem 8. týdne, váha žen se pohybovala od 63 do 69 kg a 4 ženy uvedly kouření v těhotenství. Celkem bylo hlášeno 19 nežádoucích účinků, ve skupině „akupunktury“ 2 ženy hlásily únavu, poruchy spánku a těžkost paží a 1 žena zvýšení energie, změny chuti, modřiny, tlak v nose a bolest hlavy. Z „placebo“ skupiny 1 žena udávala zvýšené zvracení, nadýmání, živé sny a pocity chladu.

Skóre nevolnosti se snížilo z 85,5 (mezikvartilové rozpětí 71,25–89,75) na 47,5 (mezikvartilové rozpětí 73-90) ve skupině „akupunktury“ a z 87 (mezikvartilové rozpětí 73-90) na 48 (mezikvartilové rozpětí 14-80) v „placebo“ skupině. Bylo prokázáno zlepšení u obou skupin. Snížení skóre úzkosti a deprese mezi první a druhou návštěvou bylo malé. Studie prokázala, že na snížení těhotenské nevolnosti byla stejně účinná akupunktura i „placebo“ akupunktura. (Knight a kol., 2001, s. 184-188)

Jednoduše zaslepenou, randomizovaně kontrolovanou studii provedli Smith a kol. s cílem zjistit, zda různé způsoby akupunktury (tradiční akupunktura, p6 akupunktura, „placebo“ akupunktura) nebo nepoužití akupunktury mohou působit na snižování nevolnosti, říhání, zvracení a zlepšení zdravotního stavu těhotných žen. Studie probíhala v Ženské a dětské nemocnici v Adelaidě, Austrálie mezi lednem 1997 a červencem 1999. Ženy byly rozděleny do 4 studijních skupin: tradiční akupunktura, p6 akupunktura, falešná akupunktura nebo žádná akupunktura (kontrolní skupina). Účast ve studii byla po dobu 4 týdnů. Ženy přidělené do 2 akupunkturních skupin a skupiny falešné akupunktury docházely na procedury v 1. týdnu dvakrát a každý další týden jedenkrát. Jedna procedura trvala 20 minut.

U skupiny žen bez akupunktury byla sledována spontánní remise symptomů. K dispozici dostaly informace týkající se výživy, zdravého životního stylu a využití

účinku vitamínu B6 v průběhu čtyřtýdenní studijní doby. Souběžně byly od žen každý týden pomocí telefonního rozhovoru získávány informace ohledně přetrvávání či zmírnění symptomů. Hlavními výsledky byly zkušenost s nevolností, říháním a zvracením 7., 14., 21., a 26. den měřené Rhodesovým indexem nevolnosti a zvracení. Zdravotní stav byl měřen krátkou formou zdravotnického dotazníku a posuzován 1., 14. a 28. den.

Bylo přijato 593 žen ke studii, ve skupinách tradiční akupunktury, p6 akupunktury a falešné akupunktury bylo po 148 ženách a 149 bylo ve skupině bez akupunktury. Na konci prvního týdne byla obdržena data od 534 (90 %) žen a 443 (75 %) na konci čtvrtého týdne. Průměrný věk žen byl mezi 29-30 lety, hodnota BMI 24-25, průměrný gestační věk byl 8 týdnů, ženy byly většinou vícerodičky a v těhotenství nekouřily. Ženy užívající tradiční akupunkturu udávaly méně časté a kratší období nevolnosti, které způsobilo i menší pocit úzkosti ve srovnání s ženami ve skupině bez akupunktury. Během druhého týdne, ženy, které podstoupily tradiční akupunkturu ($p < 0,001$) a p6 akupunkturu ($p < 0,05$), vykazovaly nižší míru nevolnosti ve srovnání se ženami v kontrolní skupině. Toto zlepšení nevolnosti pokračovalo u žen s tradiční a p6 akupunkturou do třetího týdne ve srovnání s ženami ve skupině bez akupunktury. Od třetího týdne, ženy s falešnou akupunkturou ($p < 0,01$), udávaly také nižší skóre nevolnosti ve srovnání s ženami ve skupině bez akupunktury. V posledním týdnu studie zlepšení nevolnosti pokračovalo u žen s tradiční akupunkturou, p6 akupunkturou a falešnou akupunkturou ve srovnání s ženami, které ji nepodstoupily.

68 (56 %) žen ve skupině tradiční akupunktury neudávalo říhání ve srovnání s 46 (39 %) ženami bez akupunktury na konci třetího týdne (relativní riziko 0,72, 95% interval spolehlivosti mezi 0,56-0,93, $p < 0,01$; počet potřebný pro léčbu=6, 95 % interval spolehlivosti mezi 3-22). Ve skupině falešné akupunktury, 72 (59 %) žen bylo bez říhání ve srovnání s 46 (39 %) ženami v kontrolní skupině (relativní riziko 0,68, 95% interval spolehlivosti mezi 0,25-0,87, $p < 0,001$; počet potřebný pro léčbu=6, 95% interval spolehlivosti mezi 3-13). Tato zlepšení pokračovala do konce studijního období. V p6 akupunkturní skupině nenastal žádný rozdíl v říhání ve srovnání s ženami v kontrolní skupině bez akupunktury. Žádné rozdíly

ve zkušenostech žen se zvracením nebyly nalezeny u studijních skupin v jakékoliv fázi studie.

Zlepšení emocionálních funkcí bylo pozorováno u žen, které podstoupily tradiční akupunkturu ve srovnání s ženami užívajícími p6 akupunkturu. Na konci studie, ženy podstupující p6 a falešnou akupunkturu udávaly zlepšení sociálních funkcí a duševního zdraví ve srovnání s ženami, které nepodstoupily žádnou akupunkturu. Žádné další rozdíly mezi studijními skupinami nebyly nalezeny.

Ženy, které se zúčastnily této studie, vykazují celou řadu zdravotních zlepšení. Bylo prokázáno, že tradiční akupunktura je účinná pro ženy, které mají nevolnosti a říhání na začátku těhotenství. Byl prokázán i důkaz o placebo efektu pomocí falešné akupunktury, která zlepšila emocionální pohodu žen a sociální funkce. Výsledky také podporují účinek tradiční čínské medicíny, která využívá k akupunktuře více bodů než p6 akupunktury užívající pouze jeden bod. Na základě těchto zjištění může být akupunktura považována za účinnou nefarmakologickou metodu pro ženy, které mají zkušenosti s nevolností a říháním na počátku těhotenství. (Smith a kol., 2004, s. 1-8)

Randomizovaná dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie proběhla v norském Oslu od ledna 1995 do března 1996 a byla provedena autory Norheim a kol. Tato studie měla za cíl zjistit, zda akupresurní náramek může zmírnit nevolnost a zvracení (NV) v časném těhotenství.

Letáky, které zvaly ženy do studie, byly umístěny v čekárnách praktických lékařů a v lékárnách městské oblasti Tromsø. Přihlásilo se 139 žen na Mateřskou jednotku nemocnice Aker v Oslu, do studie bylo vybráno 97 z nich. Kritéria pro výběr byla: přítomnost nevolnosti po dobu nejméně 1 týdne před vstupem do studie, žádné onemocnění projevující se NV, žádná terapie na nevolnost, žádné abnormality v těhotenství.

Skupiny 20 žen byly blokově randomizovány buď do aktivní akupresury, nebo do skupiny placebo akupresury. Na každých 20 účastnic bylo 10 dalších randomizováno do obou skupin. Z vnější strany byly náramky totožné, na vnější straně placebo náramku byla náplast, zatímco akupresurní náramek měl vystupující knoflík. Na studii se ženy podílely 12 dní: 4 dny „záběhu“, 4 dny zásahů a 4 dny dalšího sledování. Účastnice byly požádány, aby každý 4. den večer zaznamenaly. Záznamy při začátku studie ukázaly, že $1\frac{3}{4}$ žen nemělo žádné problémy, $2\frac{3}{4}$ nauzeu

bez zvracení a 3³/₄ zvracení, ale bez ohledu na četnost a častost. Ženy také celkově hodnotily jejich příznaky na vizuální analogové stupnici (VAS), kdy 0 znamenala žádné problémy a 5 nejhorší úroveň nevolnosti a zvracení. Veškeré záznamy byly zaslány poštou zpět.

Střední věk účastnic byl 28, 4 let, byly většinou multipary a v předchozím těhotenství trpělo 87,5 % nauzeou. V aktivně léčené skupině, 71 % žen udávala menší intenzitu ranní nevolnosti při použití náramku, odpovídající podíl žen s placebem byl 63 %. Doba trvání příznaků byla také snížena, u aktivní skupiny v 71 % a v placebo skupině o 59 %. Doba stížnosti na nevolnost byla více snížena u aktivní skupiny (o 2,74 hodiny) než u placebo skupiny (0,85 hodin) s použitím pravděpodobnosti 0,018. Zlepšení příznaků nevolnosti na VAS byl v aktivní skupině 43 % a v placebo 41 %. V aktivní skupině 63 % a 90 % v placebo udávaly potíže spojené s nošením náramku, nejčastěji udávané byly bolest, znečítlivění a otok rukou.

Autoři došli k závěru, že akupresurní náramek může sloužit jako alternativní metoda ke snížení ranní nevolnosti v časném těhotenství, zejména dávají-li ženy přednost alternativám před farmaceutickou léčbou. (Norheim a kol., 2001, s. 43-47)

Gurkan a Arsian provedli studii za účelem zjištění účinku akupresury na nevolnost a zvracení u těhotných žen. Autoři neuvedli místo ani dobu konání studie. Sedmdesát pět žen, které byly v jejich 5. - 20. týdnu těhotenství se zúčastnilo studie. Všechny zažily alespoň jednu epizodu nauzey s nebo bez zvracení v období 24 hodin před zahájením studie. Žádná z žen neužívala vitamin B6 nebo léky na nevolnost a zvracení, u žádné z žen nebyla diagnostikována hyperemesis gravidarum.

Ženy byly náhodně rozděleny do tří skupin: 26 do léčebné skupiny, 25 do kontrolní skupiny a 24 do skupiny s placebem. Všechny si měly vést deník nevolnosti a zvracení v období devíti dní. Účastnicím léčebné skupiny byl akupresurní náramek aplikován na p6 akupresurní bod a ten byl ručně stlačován pomocí knoflíku umístěného na vnitřním zápěstí, naopak ženy v placebo skupině měly stejné náramky, ale knoflík byl umístěn v opačné poloze bodu p6. Kontrolní skupina nenosila žádné náramky.

První až třetí den nenosila náramky žádná skupina, během 4. - 6. dne je nosily obě skupiny během dne a sundaly je před spaním. Sedmý a devátý den nebyly náramky nošeny vůbec.

K hodnocení nevolnosti a zvracení byla kromě denních záznamů použita také vizuální analogová škála (VAS). Ta se skládala z 10 centimetrové horizontální linky, kdy 0 představovala žádné příznaky a 10 nejhorší možné příznaky.

Velmi významné snížení frekvence příznaků nevolnosti mezi 1. -3. a 4. – 6. dnem bylo zaznamenáno u léčebné skupiny. V placebo skupině došlo také ke snížení frekvence příznaků nevolnosti ve dvou výše uvedených časových obdobích. Kontrolní skupina nevykazovala žádné významné rozdíly mezi 1. - 3. a 4. – 6. dnem. Došlo i k výraznému snížení intenzity diskomfortu u léčebné i placebo skupiny mezi 1. až 3. a 4. až 6. dnem, ačkoli snížení bylo větší ve skupině léčebné.

Výzkumníci došli k závěru, že akupresurní náramky mohou mít terapeutický i placebo efekt na snížení příznaků nevolnosti a zajistit úlevu pro těhotné ženy v časně fázi těhotenství. (Gurkan, Arsian, 2008, s. 46-51)

4 DISKUZE

V bakalářské práci jsou uvedeny výsledky výzkumů, které se týkají oblasti užívání vitaminů a minerálů v těhotenství, podávání kyseliny listové jako prevence vzniku defektů neurální trubice a léčby nevolnosti a zvracení v těhotenství.

Autoři výzkumů ohledně užívání **stopových prvků a vitaminů** interpretují svoje výsledky odlišně. Zatímco Lagiou a kol. uvádí, že ze stopových prvků mají na parametry novorozenecké váhy, délky, obvod hlavy a váhu placenty vliv především kyselina pantotenová, sodík a vitamin E. Shah a kol. poukazují na spojitost užívání více stopových prvků a vliv na růst plodu oproti užívání samostatného železa s kyselinou listovou.

Co se týče **vitaminu D a mléka** autoři Manion a kol. a Sabour a kol. se shodují na příznivém vlivu užívání vitaminu D a mléka na porodní hmotnost, Sabour a kol. dokonce poukazují i na příznivý vliv na zvýšení Apgar skóre v 1. minutě života.

Účinek **vitaminu E** byl studován autory Boskovic a kol., kteří zkoumali bezpečnost tohoto vitaminu v těhotenství a Bastani a kol., kteří se zaměřili i na možnost snížení rizika preeklampsie vitaminem E. První uvedený kolektiv autorů zjistil, že vitamin E není rizikem pro vznik malformací plodu, ale podotkli, že může být spojen s poklesem porodní hmotnosti. Druhá skupina autorů došla k závěru, že vitamin E neovlivňuje výsledek těhotenství a nesnižuje riziko výskytu preeklampsie. Hauth a kol. zkoumali kromě vitaminu E také vliv vitaminu C na snížení PROM nebo předčasného porodu a došli k závěru, že tyto vitaminy nesnižují výskyt spontánního předčasného porodu.

Autoři zkoumající účinky **kyseliny listové** na snížení výskytu defektů neurální trubice se shodli na příznivém prekoncepčním účinku kyseliny listové na výskyt defektů neurální trubice. Navíc, Nilsen a kol. jejich studií prokázali, že kyselina listová působí příznivě na snížení rizika abrupce placenty. Bukowski a kol. zjistili, že kyselina listová je spojena s 50-70% snížením výskytu předčasného porodu. Wen a kol. se zabývali účinkem kyseliny listové na snížení preeklampsie a došli k závěru, že došlo ke snížení rizika preeklampsie o 63 %.

Co se týče problematiky **nevolnosti a zvracení**, autoři Lacasse a kol. se zabývali problematikou NVP v závislosti na rase a etnické příslušnosti a výsledky ukázaly, že rasa/etnicita ovlivňuje další výskyt příznaků spojených s NVP (např. nadměrné slinění) a že černošské a asijské ženy vykazují nižší míru NVP. Latva-Pukkila a kol. zkoumali ovlivnění příjmu potravy nevolností a zvracením a prokázali, že ženy s NVP měly snížený příjem masových výrobků a byla i tendence ke snížení příjmu zeleniny. Boneva a kol. zjišťovali vztah mateřské nevolnosti a riziko vrozené srdeční vady u dítěte a výsledky studie ukázaly, že užívání léků proti nevolnosti v prvních osmi týdnech těhotenství snižuje riziko vrozených srdečních vad, ale je třeba provést ještě další studie v této problematice.

Chou a kol. se zabývali **psychosociální stránkou ženy** a její ovlivnění NVP. Z výsledků vyplynulo, že pouze omezený počet psychologických faktorů byl spojen s NVP a únavou na počátku těhotenství. Swallow a kol. studovali averzivní podněty vztahující se k NVP a výsledkem bylo zjištění, že ženy ovlivněné pachy vykazovaly vyšší závažnost NVP. Co se týče ovlivnění NVP, autoři Hollyer a kol. se zabývali využitím doplňkové a alternativní medicíny (CAM) ke snížení NVP a jejich výsledky ukázaly, že CAM využívají 2/3 žen s NVP a nejčastěji je užívaný zázvor.

Autoři Vutyavanich a kol., Willets a kol., Chittumma a kol. se zabývají **zmírněním příznaků NVP pomocí zázvoru**, který se ukázal jako účinný ke snížení nevolnosti a zvracení. Chittuma a kol. srovnávali zázvor s účinkem vitamínu B6 a ukázalo se, že zázvor je účinnější než vitamin B6.

Využitím akupunktury se zabývali Knight a kol., když v jejich studii použili placebo a tradiční akupunkturu a prokázali, že obě metody byly stejně účinné při zmírnění NVP. Smith a kol. také studovali účinek akupunktury, ale použili více metod akupunktury a označili léčebnou metodu akupunktury jako účinnou.

Norheim a kol. a Gurkan a Arsian zjišťovali možnosti **nefarmakologické ovlivnění NVP pomocí akupresury**. Obě skupiny došli k závěru, že akupresura může posloužit jako validní alternativní metoda ranní nevolnosti v časně fázi těhotenství.

ZÁVĚR

Bakalářská práce byla zaměřena na shrnutí poznatků z výzkumných článků autorů ze všech států světa. Zaměřila jsem se na informace o užívání multivitaminů a stopových prvků v těhotenství, na účinek kyseliny listové, která je uváděna jako preventivní doplněk stravy proti výskytu vad neurální trubice a na nejčastější problém žen v časném těhotenství a to na nevolnost a zvracení, zejména na jejich léčbu. Na začátku jsem si stanovila 4 hlavní cíle a ty jsem se snažila vyhledáním a interpretací článků splnit.

Prvním cílem bylo **zjistit, zda je užívání multivitaminů a stopových prvků nezbytně nutné u žen s normálním složením stravy**. Bylo zjištěno, že užívání multivitaminů, stopových prvků a některých vybraných skupin vitaminů (vitaminy C, E a D), výrazně neovlivňuje průběh ani výsledek těhotenství u žen s pestrou a vyváženou stravou. Jiná situace je však u žen z rozvojových zemí, kde je i v normálním složení stravy nedostatek některých důležitých vitaminů a zde by mohlo být vhodné použití doplňků multivitaminů a stopových prvků. **Cíl 1 byl splněn.**

Zjistit zda je prokazatelný účinek kyseliny listové při prevenci defektů neurální trubice bylo druhým cílem. Dle výsledků výzkumů, které jsem použila ve své bakalářské práci, se jejich autoři shodují na preventivním účinku v oblasti defektů neurální trubice a někteří dokonce uvádějí i další příznivé účinky, jako je například 50-70% snížení výskytu předčasného porodu, snížení rizika abrupce placenty a 63% snížení rizika preeklampsie. **Cíl 2 byl splněn.**

Třetím cílem bylo **zjistit, jaké přírodní metody se ukázaly jako účinné na zmírnění nevolnosti a zvracení v časném těhotenství**. Ke zmírnění byly použity převážně nefarmakologické prostředky, nejčastěji akupunktura a akupresura, které se ukázaly jako velmi účinné a to jak v podobě tradiční akupunktury tak i placebo akupunkturních i akupresurních technik. Jako velmi účinné se ukázalo také používání zázvoru a vitamínu B6, přičemž užívání zázvoru bylo účinnější při zmírnění časně nevolnosti a zvracení. **Cíl 3 byl splněn.**

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE

1. BASTANI P., HAMDI K., ABASALIZADECH F., NAVALI N., Effects of vitamin E supplementation on some pregnancy health indices: a randomized clinical trial. *International Journal of General Medicine*. 2011, 4, p. 461-465
2. BONEVA R. S., MOORE C.A., BOTTO L., WONG L.Y, ERICKSON J.D., Nausea during Pregnancy and Congenital Heart Defects: A Population-based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 1999, 149 (6), p. 717-724
3. BOSKOVIC R., GARGAUN L., OREN D., DJULUS J., KOREN G., Pregnancy outcome following high doses of Vitamin E supplementation. *Reproductive Toxicology*. 2005, 20, p. 85-88
4. BOTTO L. D., LISI A., GNANSIA E. R., ERICKSON J. D., VOLLSET S. E., MASTROIACOVO P., BOTTING B., COCCHI G., VIGRAN D. C., WALLE D. H., FEIJOO M., IRGENS M. L., MCDONNELL B., MERLOB P., RITVAEN A., SCARANO G., SIFFEL C., METNEKI J., STOLL C., SMITHELLS R., GOUJARD J., International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendation working?. *BMJ*. 2005, 10, p. 1-6
5. BUKOWSKI R., MALONE D. F., PORTER T. F., NYBERG A. D., COMSTOCK H. CH., HANKINS V. D. G., EDDLEMAN K., GROSS J. S., DUGOFF L., CRAIGO D. S., TIMOR-TRITSCH E. I., CARR R. S., WOLFE M. H., D'ALTON E. M., preconceptional Folate Supplementation and the Risk of Spontaneous Preterm Birth: A Cohort Study. *PLOS MEDICINE*. 2009, 6 (5), p. 1-9
6. COETZER. R., Supplementation during pregnancy. *SA Pharmacist's Assistant*. 2010, 10 (2), p. 22-24
7. CZEIZEL E. A., The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid?. *International Journal of Medical Sciences*. 2004, 1 (1), p. 50-61
8. GURKAN O., ARSIAN H., Effect Of Acupressure On Nausea And Vomiting During Pregnancy. *Journal of the Australian Traditional-medicine society*. 2008, 14 (2), p. 85
9. HAUTH C. J., CLIFTON G. R., ROBERTS M. J., SPOND Y. C., MYATT L., Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth. *Obstet gynecol*. 2010, 116 (3), p. 653-658

10. HOLLYER T., BOON H., GEORGOUSIS A., SMITH M., EINARSON A., The use of CAM by women suffering from nausea and vomiting during pregnancy. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2002, 2 (5), p. 1-6
11. CHITTUMMA P., KAEWKIATTIKUN K., WIRIYASIRIWACH B., Comparison of the Effectiveness of Ginger and Vitamin B6 for Treatment of Nausea and Vomiting in Early Pregnancy: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90 (1), p. 15-20
12. CHOU F. H., LIN L. L., CONNEY T. A., WALKER O. L., RIGGS W. M., Psychosocial Factors Related to Nausea, Vomiting, and Fatigue in Early Pregnancy. *Journal of Nursing Scholarship*, 2003, 35 (2), p. 119-125
13. KNIGHT B., MUDGE C., OPENSHAW S., WHITE A., HART A., Effect of Acupuncture on Nausea of Pregnancy: A Randomized, Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2001, 97 (2), p. 184-188
14. LACASSE A., REY E., FERREIRA E., MORIN C., BÉRARD A., Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2009, 9 (26), p. 1-9
15. LAGIOU P., MUCCI L., TAMIMI R., KUPER H., LAGIOU A., HSIEH CH. CH., TRICHOPOULOS D., Micronutrient intake during pregnancy in relation to birth size. *European Journal of Nutrition*, 2005, 44 (1), p. 52-58
16. LATVA-PUKKILA U., ISOLAURI E., LAITINEN K., Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2009, 23, p. 69-77
17. LUMLEY J., WATSON L., WATSON M., BOWER C., Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for prevention of neural tube defects. *The Cochrane Library*. 2007, 4, p. 1-6
18. MANNION A. C., GRAY-DONALD K., KOSKI G. K., Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decrease birth weight. *CMAJ*, 2004, 174 (9), p. 1-6
19. NILSEN M. R., VOLLSET E. S., RASMUSSEN A. S., UELAND M. P., DALTVEIT K. A., Folic Acid and Multivitamin Supplement Use and Risk of Placental Abruption: A Population-based Registry study. *American Journal of Epidemiology*, 2008, 167 (7), p. 867-874

20. NORHEIM J. A., PEDERSEN J. E., FØNNEBØ V., BERGE L., Acupressure treatment of morning sickness in pregnancy – A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Prim Health Care*. 2001, 19, p. 43-47
21. SABOUR H., HOSSEIN-NEZHAD A., MAGHBOOLI Z., MADANI F., MIR E., LARIJANI B., Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecological Endocrinology*, 2006, 22 (10), p. 585-589
22. SHAH S. P., OHLSSON A., Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009, 180 (2), p. 99-108
23. SMITH C., CROWTHER C., FRANZCOG F., BEILY J., Acupuncture To Treat Nausea and Vomiting in Early Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *BIRTH*. 2002, 29 (1), p. 1-8
24. SWALLOV L. B., LINDOW W. S., MASSON A. E., HAY M. D., Women with nausea and vomiting in pregnancy demonstrate worse health and are adversely affected by odour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005, 25 (6), p. 544-549
25. VUTYAVANICH T., KRAISARIN T., RUANGSRI R. A., Ginger for Nausea and Vomiting in Pregnancy: Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2001, 97 (4), p. 577-582
26. WEN S. W., CHEN X. K., RODGER M., WHITE R. R., YANG Q., SMITH N. G., SIGAL J. R., PERKINS L. S., WALKER C. W., Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008, 198 (45), p. 41-47
27. WILCOX J. A., LIE T. R., SOLVOLL K., TAYLOR J., MCCONNAUGHEY R. D., ABYHOLM F., VINDENES H., VOLLSET E. S., DREVEN A. CH., Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ*. 2007, 10, p. 1-6
28. WILLETTS E. K., EKANGAKI A., EDEN A. J., Effect of ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003, 43, p. 139-144