

УДК 618.3-06:616.3-085.24

Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ, Л.К. ТАШЕНОВА, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Ю.П. ШУМКОВ, Б.Е. ЕРДАШ, И.О. ГРИДИН

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БЕРЕМЕННЫХ



Изатуллаев Е.А.

В статье изложены современные представления о тактике ведения и терапевтических возможностях в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период беременности. Представлен подробный анализ наиболее часто употребляемых групп препаратов с учетом возможного тератогенного или фетотоксического действия, результаты проводившихся клинических исследований.

Ключевые слова: беременность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лекарственная терапия, тератогенный эффект, эмбриотоксический эффект.

В последние годы возможности фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний многократно возросли. Поэтому многие хронические заболевания, при которых еще недавно беременность была нежелательной или невозможной, сегодня успешно поддаются лечению и не являются препятствием к рождению ребенка. Кроме того, необходимо учитывать, что сегодня многие женщины предпочитают рожать после 30 лет, а с возрастом растет частота различных заболеваний и, следовательно, потребность в медикаментозном лечении. При этом наиболее частыми хроническими болезнями у беременных являются именно заболевания пищеварительной системы, на долю которых приходится до 10% всех случаев [1, 2].

При лечении женщин в период беременности и лактации необходимо учитывать также влияние медикаментов на плод. Лекарственные препараты занимают одно из ведущих мест среди факторов внешней среды, способных вызвать нарушения в развитии эмбриона и плода [1, 2].

Федеральное управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов Министерства здравоохранения США (U.S. Food and Drug Administration; FDA) приняло решение разделить по безопасности все лекарственные средства, применяемые в период беременности, на 5 категорий: А, В, С, D, Х [3]:

Категория А – лекарства, которые принимаются большим количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Категория В – лекарства, которые принимаются ограниченным количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий

или повреждающего действия на плод. В исследованиях на животных не выявлено повышения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказательств их зависимости от применения препарата не выявлено.

Категория С – лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Есть основания предположить, что они могут оказывать обратимое отрицательное воздействие на плод или на новорожденного, однако не приводят к появлению врожденных пороков развития.

Категория D – лекарства, вызывающие аномалии развития или необратимые повреждения плода, или подозреваемые в том, что они могут их вызвать. Следует соотносить риск их приема для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

Категория Х – лекарства с высоким риском появления врожденных пороков развития или стойких повреждений плода с доказанным тератогенным или эмбриотоксическим действием как у животных, так и у человека. Их применение во время беременности недопустимо.

По этическим соображениям контролируемые исследования у беременных практически не проводятся, поэтому их абсолютная безопасность не гарантирована [2, 4]. Во время беременности могут применяться только те лекарственные препараты, особенности метаболизма которых точно установлены. Они не оказывают повреждающего воздействия на эмбрионы приматов и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [4, 5].

При беременности в организме женщины происходят обратимые физиологические изменения, связанные с нейроэндокринными и обменными процессами. В биохимиче-

Контакты: Изатуллаев Елдос Абдыкалыкович, врач-консультант, д-р мед. наук, профессор ТОО «Институт гастроэнтерологии», г. Алматы. Тел.: + 7 777 212 36 38

Contacts: Eldos A. Izatullaev, consultant physician, Doctor of Medical Sciences, Professor of LLP "Institute of gastroenterology", Almaty c. Ph.: +7 777 212 36 38

ском анализе крови определяются следующие изменения [1, 4, 5]:

Содержание *общего белка* (норма 63–83 г/л) может незначительно уменьшаться (53–63 г/л), что не является патологией и связано с увеличением общего объема плазмы и уменьшением количества эритроцитов.

Уровень *холестерина* (норма 3,15–5,8 ммоль/л) может повышаться до 6,2 ммоль/л, что обусловлено увеличением образования эндогенного холестерина, необходимого для формирования сосудистого русла плаценты и плода.

Уровень *глюкозы* (норма 3,9–5,8 ммоль/л) может незначительно снижаться (до 3,5 ммоль/л) в связи с возрастанием ее потребления плодом.

Активность *щелочной фосфатазы* (норма до 150 Ед/л) при беременности может повышаться в 2–4 раза, поскольку плацента является ее дополнительным источником.

Уровень *креатинина* (норма 53–97 мкмоль/л) может снижаться до 35–70 мкмоль/л вследствие увеличения объема крови, почечного плазмотока и фильтрации.

Содержание *аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы* (АСТ), амилазы, билирубина, мочевины, микроэлементов не изменяется.

Биохимический анализ крови необходимо выполнять дважды: при постановке беременных на учет и при 30-недельной беременности. При сроке беременности 24–28 нед рекомендуется дополнительное исследование уровня глюкозы в крови. В этот период отмечается повышенная потребность организма в инсулине, что может превысить функциональные возможности эндокринной ткани поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин, с развитием гестационного сахарного диабета.

В общем анализе крови также происходят определенные изменения: повышается уровень гемоглобина, увеличиваются количество эритроцитов, объем плазмы крови и объем циркулирующей крови. Отмечается небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышается до 30 мм/ч. Наблюдаются изменения и в свертывающей системе крови: увеличивается содержание фибриногена, протромбина, факторов V, VI, VIII, X. Возрастает адгезивность тромбоцитов. Антикоагулянтный потенциал крови и фибринолитическая активность плазмы снижаются [6].

Беременность оказывает влияние и на функциональное состояние пищеварительной системы. За счет снижения чувствительности хеморецепторов к серотонину и гистамину происходит снижение перистальтической активности кишечника. Под влиянием прогестерона снижается тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Растущая матка способствует повышению внутрибрюшного давления и дискоординации тонуса толстой кишки, а замедление кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровие геморроидальных вен обуславливают дисфункцию кишечника. Кроме того, увеличивается провоспалительный потенциал мезенхимальных тканей, что приводит к обострению ранее существовавших воспалительных процессов [7].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Некоторые авторы рассматривают изжогу у беременных как неспецифический симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ею, который самостоятельно купируется

после родоразрешения. На изжогу жалуются только 5% беременных. ГЭРБ занимает 2-е место среди всех болезней органов пищеварения и встречается, по данным разных авторов, в 21–80% случаев [8, 9]. Целью лечебных мероприятий при ГЭРБ является максимальное снижение агрессивного кислотно-пептического фактора. При незначительно выраженной изжоге для купирования клинической симптоматики достаточно изменения стиля жизни (lifestyle modification), режима питания, соблюдения диеты и нормализации стула (коррекция запора) [10].

При необходимости медикаментозного лечения назначают не всасывающиеся антациды (магний-, алюминий- или кальцийсодержащие): маалокс, фосфалюгель и др. Антациды быстро купируют изжогу, но их действие продолжается только 40–60 мин. В исследованиях на животных антациды доказали отсутствие тератогенного воздействия. Более эффективны альгинаты (гевискон), которые получают из морских водорослей (*Laminaria hyperborea*). Они образуют плотные гели, создающие механический барьер-плот, препятствующий воздействию соляной кислоты и щелочи на слизистую оболочку пищевода [11]. Преимуществом альгинатов перед антацидами является полное отсутствие системного действия, механизм которого имеет физическую природу. Гевискон не влияет на консистенцию стула, а как известно, до 15–30% антацидов, содержащих соли магния и алюминия, могут всасываться после реакции с соляной кислотой; при этом соли алюминия усиливают запор, а сульфат магния может привести к слабости родовой деятельности и появлению судорог. Кроме того, альгинаты оказывают более длительное (до 4–4,5 ч) действие. Гевискон форте не влияет на биодоступность других препаратов, не нарушает их всасывания, не взаимодействует с ними и не оказывает тератогенного влияния [12].

Во время беременности возможно назначение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов – ранитидина и фамотидина (отнесены FDA к категории В) [13]. Это часто назначаемая группа препаратов, всесторонне изученная и наиболее безопасная. Имеется достаточно клинических данных, свидетельствующих о безопасности ранитидина (по 150 мг 2 раза в сутки) [12]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – наиболее действенный класс препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний, однако их влияние на плод изучено недостаточно, поэтому их назначают только при подтвержденных и эндоскопически выраженных или осложненных формах ГЭРБ [14]. Омепразол отнесен FDA к категории С [5]. Пантопразол, рабепразол и эзомепразол включены FDA в категорию В [5], однако об их влиянии на беременных имеется мало данных и не исключается их токсическое влияние на плод. При выборе ИПП следует ориентироваться на более длительное клиническое использование препарата, когда имеется возможность ретроспективно оценить отсутствие тератогенного или эмбриотоксического действия [15]. Кроме того, при выборе всегда следует предпочитать оригинальные препараты, так как они лучше изучены, в то время как дженерики могут отличаться по биоэквивалентности, клинической эффективности, содержанию вспомогательных веществ и наличию побочных эффектов [16].

Прокинетики, используемые при лечении ГЭРБ,

обуславливают существенное облегчение диспепсических симптомов, однако разрешен к применению в гестационный период только метоклопрамид, который отнесен FDA к категории В [5]. Назначается препарат в дозе 10 мг 3 раза в сутки.

Таким образом, при назначении лекарственной терапии беременным женщинам следует руководствоваться следующими принципами:

1. Вначале необходимо оценить предполагаемую пользу фармакопрепарата для матери и потенциальную опасность для плода с учетом срока беременности. До 12 недель беременности лекарства принимаются только по жизненным показаниям.

2. Приоритет отдается препаратам категорий А и В по FDA. Если невозможно назначить их, допустимо применить препарат категории С.

3. Можно использовать неклассифицированные по FDA препараты, показавшие себя при длительном эмпирическом применении относительно безопасными в период беременности.

4. По жизненным показаниям следует назначать также лекарственные препараты категории D, если потенциальная польза при их применении у беременных может оправдать вероятный риск. При возможности выбора необходимо принимать во внимание интересы плода.

5. Лекарственные средства категории X у беременных не используются, так как риск от их применения превышает потенциальную пользу.

6. Во время лечения следует проводить контроль состояния матери и плода.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. – М.: «Триада», 2005. – 816 с.
- 2 Кирющенко А.П. Влияние вредных факторов на плод. – М.: Медицина, 1978
- 3 Summary of labelling changes by FDA, 17 Apr 2002. <http://www.fda.gov>.
- 4 Joshi D., James A., Quagilia A. et al. Liver disease in pregnancy // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 594-605
- 5 Манадеван Ю., Кейн С. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание)*. – 2008. – Vol. 1(6). – P. 426-431
- 6 Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.

7 Body C., Christie J.A. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 45(2). – P. 267-283

8 Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных // *Consilium Medicum*. – 2013. – №6. – С. 24-26

9 Омарова Х.С., Данышбаева А.Б., Баймухамбетова Н.Б. Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Медицина*. – 2014. – №9. – С. 88-89

10 Fill M., Malfertheiner S., Seelbach-Göbel B., Costa S.D., Ernst W., Reuschel E., Zeman F., Malfertheiner P., Malfertheiner M.V. Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on the quality of life in pregnant women: a prospective study // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – Vol. 29(8). – P. 892-896. doi: 10.1097/MEG.0000000000000905. [Epub ahead of print].

11 Meteerrattanapipat P., Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 44830. doi: 10.1038/srep44830.

12 Strugala V., Bassin J., Swales V.S., Lindow S.W., Dettmar P.W., Thomas E.C. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy // *ISRN Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 2012;481870

13 Matok I., Gorodischer R., Koren G., Sheiner E., Wiznitzer A., Uziel E., Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy // *J Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 50(1). – P. 81-87

14 Weusten B.L., Exalto N., Otten M.H. Drug treatment of gastroesophageal reflux disease in pregnant women: consensus guidelines of gastroenterologists and gynaecologists // *Ned Tijdschr Geneesk*. – 2003. – Vol. 147(50). – P. 2471-2474

15 Majithia R., Johnson D.A. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date // *Drugs*. – 2012. – Vol. 72(2). – P. 171-179

16 Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 2114-2123

REFERENCES

- 1 Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenitalnoy patologii u beremennykh. Izdaniye tretye* [Guide extragenital pathology of pregnant women. Third edition]. Moscow: "Triada"; 2005. P. 816
- 2 Kiryushenkov A.P. *Vliyaniye vrednykh faktorov na plod* [Influence of harmful factors on the fetus]. Moscow: Medicine; 1978
- 3 Summary of labelling changes by FDA, 17 Apr 2002. Available from: <http://www.fda.gov>.
- 4 Joshi D, James A, Quagilia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594-605
- 5 Mahadevan J, Kane C. Recommendations of the Institute American gastroenterological Association medical treatment of diseases of the gastrointestinal tract in pregnant women. / *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya (russkoye izdaniye) = Clinical gastroenterology and Hepatology (Russian edition)*. 2008;1(6):426-31 (In Russ.)

6 Akusherstvo. Natsional'noye rukovodstvo. Pod red. E.K. Aylamazyan [Midwifery. National leadership / ed. by E. K. Aylamazyan]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 1200

7 Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):267-83

8 Sharashkina NV, Rukhinina NK. Gastroesophageal reflux disease in pregnant women. *Consilium Medicum = Consilium Medicum.* 2013;6:24-6 (In Russ.)

9 Omarova HS, Danishbayeva AB, Baymukhambetova NB. Eradication of Helicobacter Pylori in patients with gastroesophageal reflux disease. *Meditsina = Medicine.* 2014;9:88-9 (In Russ.)

10 Fill Malfertheiner S, Seelbach-Göbel B, Costa SD, Ernst W, Reuschel E, Zeman F, Malfertheiner P, Malfertheiner MV. Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on the quality of life in pregnant women: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(8):892-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000905. [Epub ahead of print]

11 Meteerrattanapipat P, Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7:44830. doi: 10.1038/srep44830.

12 Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas EC. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:481870

13 Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E, Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):81-7

14 Weusten BL, Exalto N, Otten MH. Drug treatment of gastroesophageal reflux disease in pregnant women: consensus guidelines of gastroenterologists and gynaecologists. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147(50):2471-4

15 Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs.* 2012;72(2):171-9

16 Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2114-23

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ, Л.К. ТӘШЕНОВА, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Ж.М. НҰРМАХАНОВА, Ю.П. ШУМКОВ, Б.Е. ЕРДАШ, И.О. ГРИДИН

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬДЫ РЕФЛЮКС АУРУЫН ДӘРІМЕН ЕМДЕУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Мақалада жүктілік кезінде гастрозофагеальды рефлюксті ауруды емдеудің терапевтикалық мүмкіндіктері және емдеу тактикасы туралы заманауи түсініктер мазмұндалған. Терапевтенді немесе фетотоксикалық ықпалы ескеріле отырып аса жиі пайдаланылатын препараттардың толық сараптамасы, клиникалық зерттеулердің нәтижелері берілген.

Негізгі сөздер: жүктілік, гастрозофагеальды рефлюксті ауру, дәрілік терапия, тератогенді әсері, эмбриотоксикалық әсері.

S U M M A R Y

E.A. IZATULLAYEV, L.K. TASHENOVA, G.G. BEDELBAEVA, Zh.M. NURMAKHANOVA, Y.P. SHUMKOV, B.E. ERDASH, I.O. GRIDIN

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

POSSIBILITIES OF MEDICAMENTOUS THERAPY OF A GASTROEZOFAGEAL REFLUX DISEASE AT PREGNANT WOMEN

In article modern ideas of tactics of maintaining and therapeutic opportunities in treatment of a gastroesophageal reflux disease during pregnancy are stated. The detailed analysis of the most often used groups of drugs taking into account possible teratogeny or fetotoksichesky action, results of the conducted clinical trials is submitted.

Key words: gastro esophageal reflux disease, medicinal therapy, teratogenic effect, embryotoxic effect.

Для ссылки: Изатуллаев Е.А., Ташенова Л.К., Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М., Шумков Ю.П., Ердаш Б.Е., Гридин И.О. Возможности медикаментозной терапии гастрозофагеальной рефлюксной болезни у беременных // *Medicine (Almaty).* – 2017. – No 9 (183). – P. 18-21

Статья поступила в редакцию 18.08.2017 г.

Статья принята в печать 11.09.2017 г.