

**С.Г. БУРКОВ, Е.И. ШАРАПОВА**

Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ

УДК 615.03:616.34:618.3

## Современные возможности медикаментозного лечения заболеваний органов пищеварения у беременных женщин

**Бурков Сергей Геннадьевич**

доктор медицинских наук, профессор,

заместитель главного врача, заведующий отделением гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований

129090, г. Москва, Грохольский пер., д. 31, тел. (495) 680-27-55, e-mail: bourk@mail.ru

*В статье рассматриваются особенности лекарственной терапии заболеваний органов пищеварения у женщин 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, органы пищеварения, медикаментозное лечение.

**S.G. BURKOV, E.I. SHARAPOVA**

Polyclinic № 3 of Department affairs of President of the Russian Federation

## Modern features drug treatment of digestive diseases in pregnant women

*This article discusses features of drug therapy of digestive diseases in women during pregnancy. A detailed analysis of the most frequently used groups of drugs with possible teratogenic or fetotoxic actions and the results of clinical trials are presented.*

**Keywords:** pregnancy, the digestive organs, medication.

В последние годы накапливается все больше данных, что причиной неблагоприятного течения и исхода беременности для женщины и будущего ребенка нередко является не акушерская, а экстрагенитальная патология. Необходимость углубленного изучения проблемы определила современная жизнь, поскольку в последние десятилетия в связи с появлением новых терапевтических возможностей, те заболевания, при которых ранее беременность считалась нежелательной, невозможной или противопоказанной, сегодня успешно поддаются лечению и не являются препятствием к деторождению. При этом самыми частыми хроническими болезнями у беременных являются заболевания пищеварительной системы, на долю которых приходится до 10% [1]. Таким образом, заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы представляют собой особую проблему, поскольку наиболее часто встречаются в практической работе акушеров и терапевтов, которым необходимо знать особенности медикаментозной терапии этих болезней.

Проводя лечение женщин в период беременности и лактации, нельзя не учитывать влияние медикаментозных средств на плод, так как среди многочисленных факторов внешней среды, способных вызвать нарушение развития эмбриона и плода, лекарственным препаратам принадлежит одно из первых мест, при этом степень риска колеблется от 2 до 70% [1]. Особо это стало очевидным после талидомидной трагедии.

В 1959-1960 годы в странах Западной Европы и Австралии появились первые сообщения о вспышке уродств среди новорожденных. Первоначально причину этого явления пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией, способными нарушить течение процессов эмбрионального развития. Однако вскоре удалось доказать, что появление уродств у детей обусловлено приемом во время беременности нового снотворного — талидомида. Прием препарата в ранние сроки беременности привел к тому, что у плодов развивались своеобразные уродства верхних и нижних конечностей, которые по внешнему виду очень напоминали лапы тюленя. Вследствие



этого данную аномалию развития назвали фокомелией. Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и других систем организма. В течение короткого промежутка времени число таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. При тщательной проверке препарата было установлено, что он оказывает на организм взрослого человека менее выраженное побочное действие, чем, например, широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал и др.). В опытах на беременных животных талидомид не имел тератогенной активности. И в то же время, несмотря на свою небольшую общую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека. Выявление роли талидомида в нарушении развития плода явилось мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода [2].

Следует заметить, что от талидомида не пострадали две ведущие державы мира — СССР и США, хотя в обеих проходила регистрация препарата. Именно в этот период разрешительная система США (Федеральное управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов — FDA) стала образцом, на который ориентируются ведущие страны мира. FDA **разделила по безопасности все лекарственные средства**, применяемые в период беременности, на пять категорий: А, В, С, D и X, основываясь на их системной доступности и всасываемости, а также сообщениях о врожденных уродствах у человека и животных.

Класс А — лекарства, которые принимались большим количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Класс В — лекарства, которые принимались 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 поврежденных плода или такие результаты получены, но доказательств зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено.

Класс С — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызывать обратимое отрицательное воздействие на плод или новорожденного (обусловленное их свойствами), но не вызывающее врожденных аномалий.

Класс D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

Класс X — **лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода**, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять во время беременности.

Нередко беременные принимают лекарства без особых к тому показаний. Так, Schriener и Kuns [3] отмечают, что лишь 20% опрошенных ими женщин не пользовались на протяжении беременности никакими лекарствами, а 65% принимали те или иные медикаменты без рекомендации врача. 25% беременных получали их на протяжении всей беременности, а около половины — в I триместре. Поскольку интересы эмбриона (плода) и матери могут быть диаметрально противоположными, а материнский организм не обеспечивает полной защиты будущего

ребенка от влияния лекарств, на него может отрицательно подействовать безвредная для женщины концентрация. Поэтому во время беременности могут применяться только лекарственные средства с установленными особенностями метаболизма и только те препараты, которые не оказывают повреждающего воздействия на эмбрионы приматов и хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике.

Поскольку контролируемые исследования у беременных практически не проводятся (по этическим соображениям), абсолютная безопасность не гарантирована ни в одном случае употребления женщиной лекарственного агента. В настоящей статье мы приводим обобщенные сведения о препаратах, применяемых для лечения заболеваний органов пищеварения у женщин в период беременности.

**Антациды** относятся к разряду самых часто предписываемых (употребляемых) беременным групп лекарственных средств, уступающих по частоте лишь препаратам железа [4]. Около 30-50% беременных женщин принимают их для лечения изжоги, большинства кислотозависимых заболеваний [5].

Антацидные лекарственные средства принято подразделять на всасывающиеся (системные, растворимые) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые). К всасывающимся антацидам относится натрия гидрокарбонат. Он часто применяется в повседневной жизни для избавления от изжоги, но не подходит для длительного систематического приема. Во-первых, несмотря на способность питьевой соды быстро купировать изжогу, действие ее кратковременное, а поскольку при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты и изжога вскоре возобновляется с новой силой. Во-вторых, натрий, содержащийся в соде, всасываясь в кишечнике, может привести к появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных женщин.

К невсасывающимся антацидам относятся карбонат кальция, магнез гидрооксид, магнез трисиликат и магнез карбонат основной, а также алюминия фосфат и алюминия гидроксид.

Антациды из группы невсасывающихся, обладающие высокой эффективностью, допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску [6-8]. Проводившиеся исследования на животных, доказали отсутствие тератогенного воздействия магниевых, алюминий- и кальцийсодержащих антацидов [7]. На сегодня большинство из них считаются безопасными и допустимы к применению в средних терапевтических дозах беременными женщинами [9].

**Альгинаты** разрешены к применению у беременных, поскольку не оказывают системного действия, совместимы с другими лекарственными препаратами, а проводившиеся клинические испытания подтвердили безопасность применения во всех триместрах беременности для купирования изжоги, ослабления диспепсических жалоб.

**Сукральфат** является алюминиевой солью сульфатированного дисахарида, блокирующего разрушающее действие пепсина, соляной кислоты и желчных солей на слизистую оболочку, оказывает слабое антацидное действие. В экспериментальных условиях сукральфат не оказывал отрицательного влияния на фертильность и не имел тератогенного действия у мышей, крыс и кроликов даже в дозах в 50 раз превышающих таковые, используемые у человека [10]. Сукральфат является единственным из невсасывающихся препаратов, действие которого оценивалось в рандомизированном контролируемом



исследовании, проведенном во время беременности. Ranchet и соавт. [11] наблюдали 66 женщин с изжогой во время беременности. 42 проводилось лечение в дозе 1 г 3 раза в день, 24 — медикаментозной терапии не получали. У пациенток, лечившихся сукральфатом, отмечен больший процент наступления ремиссии (купирование изжоги и регургитации), чем в группе сравнения (90% против 43). Хотя токсичность солей алюминия в принципе известна, терапевтические дозы алюминия, содержащиеся в сукральфате, не повышают риск поражения плода у беременных женщин с нормальной функцией почек. Например, в исследовании Michigan Medicaide [10] были проанализированы 229.101 исход беременности за период с 1985 по 1992 год. Установлено, что матери 185 новорожденных принимали сукральфат в I триместре, при этом выявлены пять случаев врожденных дефектов, хотя предполагалось развитие таковых у 8 новорожденных. Тем не менее, FDA отнесла сукральфат к категории В.

**Висмутсодержащие препараты** (де-нол, бисмофалк) применять у беременных не следует из-за возможного токсического влияния на плод. Препараты висмута по классификации FDA отнесены к категории С.

**H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов** являются наиболее часто предписываемой и безопасной группой лекарственных средств, используемых для лечения кислото-зависимых заболеваний у беременных. Все препараты этой группы (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) отнесены FDA к категории В. По мнению большинства исследователей, данных о безопасности фамотидина и низатидина недостаточно, поэтому предпочтение следует отдать ранитидину, эффективность которого у беременных изучалась специально. В двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании Larson и соавт. [12] сравнивали эффективность действия ранитидина, принимавшегося один или два раза в день, и плацебо у беременных женщин с симптомами ГЭРБ. После 20 недель беременности 20 женщинам назначались 150 мг ранитидина 2 раза в день, или 150 мг один раз в день на ночь, или плацебо. Эффективным оказался двукратный прием препарата, при этом никаких побочных действий или негативных исходов беременности не наблюдалось.

Выполненное в 1996 году проспективное когортное исследование [13], включавшее 178 женщин, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы, и 178, не принимавших каких-либо лекарственных средств, также доказало их безопасность. Так, врожденные уродства наблюдались в 2,1% случаев у пациенток, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы, против 3% в группе сравнения. Аналогичные сведения получены в Swedish Medical Birth Registry Study в 1998 году: 6 (3,8%) случаев врожденных уродств зарегистрированы среди 156 новорожденных, матери которых принимали ранитидин во время беременности [5]. А сводные показатели по Великобритании и Италии [14] приводят уровень риска развития врожденных уродств, ассоциированный с приемом препарата, равный 1,5.

**М-холинолитики** в настоящее время практически не используются в качестве антисекреторных средств, поскольку уступают по силе действия и H<sub>2</sub>-блокаторам, и ингибиторам протонной помпы (ИПП). Гиосциамин и атропина сульфат отнесены FDA к категории С, а гиосцин бутилбромид не классифицирован FDA, по официальной инструкции производителя препарат должен использоваться у беременных и кормящих женщин с осторожностью.

**Прокинетики** (метоклопрамид, домперидон, итоприд) дают существенное облегчение диспепсических симптомов, однако из этой группы препаратов лишь метоклопрамид, отнесенный к категории В, разрешен к применению в гестационный период. В то же время, в исследовании Michigan Medicaid [10] 10 случаев врожденных уродств (5,2%) на 192 новорожденных, матери которых принимали метоклопрамид в I триместре, были зарегистрированы (8 из них ожидалось).

**Ингибиторы протонной помпы** — наиболее действенный класс лекарственных средств, используемый для лечения кислото-зависимых заболеваний, в первую очередь ГЭРБ и язвенной болезни. Хотя эффективность ИПП превосходит таковую H<sub>2</sub>-блокаторов, они не так часто, как последние, применяются у беременных. Именно поэтому сведения по безопасности их использования во время беременности ограничены. Омепразол классифицирован FDA как относящийся к категории С, другие — к категории В, но ИПП должны назначаться во время беременности только пациенткам с подтвержденным эндоскопически тяжелым или осложненным течением ГЭРБ, у которых лечение H<sub>2</sub>-блокаторами неэффективно. В то же время в литературе имеются сведения о безвредности омепразола. Под наблюдением Harper и соавт. [15] находилась женщина, страдавшая синдромом Золлингера — Эллисона, которой препарат назначался во время двух беременностей. Первый раз она получала его в дозе 120 мг в день, начиная с 11-й недели беременности, и родила живого доношенного ребенка. Во время второй беременности — 180 мг омепразола и 450 мг циметидина в сутки и родила здорового мальчика. В приведенном Brunner и соавт. [16] сообщении 9 женщин принимали от 20 до 60 мг омепразола во время беременности, причем четверо — в I триместре. Никаких осложнений в течении беременности, аномалий развития или врожденных уродств у новорожденных отмечено не было.

Существуют и несколько проспективных исследований, подтверждающих безопасность ИПП и, в частности, омепразола у беременных. В Swedish Medical Birth Registry [17] проведен анализ состояния 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол на протяжении беременности. Среди них было зарегистрировано 8 врожденных дефектов (3,1%), в то же время общий уровень врожденных аномалий в Регистре равнялся 3,9%. В другом проспективном когортном исследовании [18] исходы беременности сравнивались в трех группах женщин: первую составили 113, принимавших омепразол; вторую — 113, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы; и третью — 113 женщин, не принимавших какие-либо антисекреторные лекарственные средства (группа контроля). Никаких значимых различий в исходах беременности между тремя группами пациенток получено не было. Частота больших врожденных уродств у новорожденных, матери которых принимали омепразол в первом триместре, составила 5,1% (у 4 из 78), 3,1% (у 3 из 98) и 3,0% (у 2 из 66) во второй и третьей группах. Таким образом, можно согласиться с выводом Richter [5] о том, что омепразол безопасен при применении у беременных женщин.

Пантопрозол, лансопрозол, рабепразол и эзомепразол, отнесенные FDA к категории В, не повышают риск развития неблагоприятных эффектов. Экспериментальные данные, полученные на крысах и кроликах, а также имеющиеся в литературе единичные сведения по их назначению у человека свидетельствуют о безопасности применения во время беременности.

**Миотропные спазмолитики** (дротаверин, папаверин) в общетерапевтических дозах могут применяться в любые сроки беременности без ограничений, а проведенное в нашей стране исследование [20] показало, что мебеверин об-



ладает хорошим спазмолитическим эффектом у беременных, при этом детальное акушерское обследование не подтверждает отрицательного влияния на течение гестационного процесса.

**Полиферментные препараты** (панкреатин) допустимы в период беременности, поскольку действуют местно, не проникают через плаценту и, таким образом, не оказывают отрицательного влияния.

Большинство **антидиарейных** средств могут использоваться у беременных без особых опасений, в первую очередь это относится к диосмектиту, активированному углю, каолину. Лоперамид отнесен FDA к категории В, однако, будучи препаратом низкого риска, но с угрозой токсичности для плода, применять его не следует [21].

**Слабительные** средства широко используются женщинами во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах. Чаще всего врачи предпочитают назначать препараты [22], содержащие балластные вещества (отруби, семя льна, семя подорожника), антрахиноны (сенна, плоды жостера) и гиперосмолярные слабительные (полиэтиленгликоль, лактулозу, сорбитол), а также бисакодил. Наш опыт ведения беременных, страдающих запорами, убедил нас в безопасности и высокой эффективности применения макроголя 4000 для лечения запоров беременных [23].

Препараты **5-аминосалициловой кислоты** (сульфасалазин) и месалазин разрешены к применению у беременных для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (категория В), поскольку не обладают тератогенным или фетотоксическим действием [6, 7]. Инфликсимаб теоретически обладает низким риском повреждающего воздействия на плод, однако сведения о его применении у человека единичные, а поэтому разумнее воздержаться от его применения.

**Гепатопротекторы**, в частности препараты эссенциальных фосфолипидов, имеют большое патогенетическое и корригирующее значение не только при экстрагенитальной, но и акушерской патологии, поэтому рекомендуются к использованию у беременных [24]. Что касается адеметионина, L-орнитина-L-аспартата, лецитина, силибина, то сведения по их применению у беременных в литературе отсутствуют, как впрочем, отсутствуют они и в рекомендациях FDA.

В последние годы все чаще появляются работы о применении **урсодезоксихолевой кислоты** для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего гепатита в период беременности. Препарат относится к классу В и может применяться для лечения данных заболеваний.

**D-пеницилламин** разрешен к применению у беременных, страдающих болезнью Вильсона-Коновалова, хотя по мнению американских экспертов альтернативный триентин относится к категории более низкого риска [24].

**Противовирусная терапия** интерфероном (категория С) и рибавирином (категория Х) беременным противопоказана из-за малой изученности действия первого и доказанной тяжелой нейротоксичности для плода второго [21, 25]. По данным литературы, повышения частоты пороков развития плода при лечении гепатита В ламивудином зафиксировано не было, а по применению адефовира и энтекавира сведения практически отсутствуют.

Заключая сказанное, необходимо подчеркнуть, что в период беременности новым средствам лучше предпочесть лекарственные препараты, действие которых хорошо изучено в течение многих лет и только строгий контроль врача, осмотнительный выбор лекарственного препарата, сведет риск возможных нежелательных эффектов к минимуму.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бурков, С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных / М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. — 120 с.
- Кирющенко А.П. Влияние вредных факторов на плод / М.: Медицина, 1978. — 216 с.
- Schriner L.J., Kuns F.D. Medications exposure during pregnancy: a study in a university hospital // *Obstet Gynecol* 2001; 123: 83-87.
- Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France // *Lancet* 2000; 356 (18): 1735-1736.
- Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Gastroent Clinics*, 2003. Vol. 32. N 1.
- Клиническая фармакология. Ред. Кьюмерле Х.П., Брендел К.М. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — 340 с.
- Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справочное руководство. / СПб: БХВ — Санкт-Петербург, 1998. — 352 с.
- Ching C., Lam S. Antacids: indications and limitations // *Drugs* 1994; 47: 305-317.
- Lewis J.H., Weingold A.B. The committee on FDA-related matters for the American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation // *Am J Gastroenterol* 1985; 80 (11): 912-923.
- Brigg G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002.
- Ranchet G., Gangemi O., Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis // *G Ital Ostetrica Ginecol* 1990; 12: 1-16.
- Larson J.D., Patatanian E., Miner P.B., et al. Double-blind, Placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy // *Obstet Gynecol* 1997; 90: 83-87.
- Magee L.A., Inocencion G., Kambojt R. et al. Safety of first trimester exposure to histamine H<sub>2</sub> blockers/ A prospective cohort study // *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1145-1149.
- Ruigomez A., Rodriguez L.A.G., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // *Am J Epidemiol* 1999; 150: 476-481.
- Harper M.A., McVeigh J.E., Thompson W. et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome // *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 863-864.
- Brunner G., Meyer H., Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy // *Digestion* 1998; 59: 651-654.
- Kaale B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole // *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 877-887.
- Lalkin A., Loebstein R., Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study // *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 727-730.
- Prevacid [product information]. TAP Pharmaceuticals, Lake Forest, IL, 2001.
- Мурашкин В.В., Лебедева А.А., Вотякова Н.В. Лечение синдрома раздраженной кишки у беременных / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. — № 3. — С. 6-9.
- Mahadevan U., Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy // *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
- Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy // *Gastroenterol Clinics of North America* 2003; 32: 309-322.
- Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему // *РМЖ*. — 2006. — № 1. — С. 28-30.
- Мозговая Е.В., Зайнулина М.С., Беляева Т.В., Коррекция нарушений фосфолипидного обмена в акушерстве и перинатологии. Методические указания для врачей акушеров и перинатологов. — Санкт-Петербург, 2005. — 26 с.
- Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort // *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 38. e1-38. e9.