

СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Бурков С. Г.

ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

Бурков Сергей Геннадьевич

Москва, Гороховский переулок, д. 31

Тел.: 8 (495) 28060 00

E-mail: bourk@mail.ru

К исходу XX столетия в медицине определился широкий круг проблем, решение которых возможно лишь совместными усилиями врачей различных специальностей. К таковым можно отнести и экстрагенитальную патологию у беременных.

Многие видные отечественные клиницисты, в первую очередь Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, уделяли особое внимание диагностике и лечению болезней внутренних органов у беременных, поскольку причиной неблагоприятного течения и исхода беременности для женщины и будущего ребенка часто является не акушерская патология, а экстрагенитальная. Необходимость углубленного изучения проблемы определила современная жизнь, поскольку в последние годы повсеместно наблюдается «постарение» первородящих женщин, растет число беременных, страдающих хроническими заболеваниями внутренних органов. Более того, в последние 15–20 лет 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%. Для сравнения, частота обнаружения пороков сердца у беременных составляет 4,7%, гипертонической болезни — 0,6%, а сахарного диабета — 0,2% [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 вопросы диагностики и медикаментозного лечения этих болезней, уметь принять единственно правильное решение по ведению беременной в таких случаях.

В гестационный период происходит динамичная перестройка организма женщины, охватывающая изменения гормонального профиля, гемодинамики, секреторной и моторной функций всех органов и систем. Физиологические сдвиги, сопровождающие беременность, протекают с определенными клиническими отклонениями, порой затрудняющими диагностику болезней внутренних органов у беременных, и прежде всего системы пищеварения. Поэтому необходимо постоянно учитывать вероятность обнаружения у здоровой беременной женщины ложных признаков того или иного заболевания. Подчас, наоборот, происходит сглаживание, затушевывание некоторых проявлений истинной болезни. В ряде случаев заболевание или его обострение может протекать под «маской» токсикоза беременности. Именно поэтому столь важен выбор адекватного метода диагностики.

К сожалению, многие инструментальные методы, широко используемые в гастроэнтерологической практике, неприемлемы (рентгенологические, радиоизотопные) или использование их крайне ограничено у беременных из-за обременительности (например, эндоскопических), что создает трудности для обследования. Вместе с тем в последние годы в клинической гастроэнтерологии нашли свое применение новые, безвредные для будущей матери и плода методы диагностики: эндоанальная эндоскопия, рН-метрия выдыхаемого воздуха, эластография, ультразвуковые, доплерографические, лабораторные (биохимические, радиоиммунные, ПЦР-диагностика, дыхательные тесты), позволяющие провести обследование, не подвергая женщину нежелательному негативному воздействию, не вызывая негативных эмоций. Однако большинство из них пока не нашли своего применения в акушерской клинике.

Проводя лечение женщин в период беременности и лактации, нельзя не учитывать влияние

медикаментозных средств на плод, поскольку среди многочисленных факторов внешней среды, способных вызвать нарушение развития эмбриона и плода, лекарственным препаратам принадлежит одно из первых мест, при этом степень риска, по данным разных авторов, 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, другими отрицательными воздействиями внешней среды, обладающими способностью нарушать течение процессов эмбрионального развития. Однако вскоре удалось доказать, что появление уродств у детей обусловлено приемом во время беременности нового снотворного препарата 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 называли фокомелией. Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и других систем организма. В течение короткого промежутка число таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. Экспериментальные животные без видимых побочных реакций переносят относительно высокие дозы препарата. У людей, принимавших талидомид в терапевтических дозах, обычно наступал спокойный и глубокий сон без всяких нежелательных реакций. Более того, при тщательной проверке этого 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 Х, 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 повреждений 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 Х — 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, магния гидроксид, магния трисиликат и магния карбонат основной, а также алюминия фосфат и алюминия гидроксид.

Антациды из группы невсасывающихся, обладающие высокой эффективностью и слабой выраженностью побочных эффектов, допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску [6; 7; 8]. Проведенные исследования на животных доказали отсутствие тератогенного воздействия магний-, алюминий- и кальцийсодержащих антацидов [7], хотя от 15 до 30% магния, не более 10% кальция и еще меньшее количество солей алюминия могут всасываться после реакции с соляной кислотой. На сегодня большинство из них считаются безопасными и допустимы к применению в средних терапевтических дозах беременными женщинами [9]. Более того, существуют наблюдения, показывающие, что у женщин, принимавших окись магния, беременность реже осложнялась нефропатией и эклампсией. В то же время было замечено,

что сульфат магния может привести к задержке родов и слабости родовой деятельности, развитию судорог. Поэтому магнийсодержащие антациды лучше исключить в последние недели беременности.

Предписывая антацидные препараты, всегда следует помнить, что они способны адсорбировать на себе другие лекарственные средства, принимаемые женщиной, о чем ее необходимо предупредить.

Говоря об антацидах, нельзя не упомянуть о популярных в нашей стране висмутсодержащих лекарственных препаратах (де-нол, викалин, ротор, бисмофалк), применять которые не следует из-за возможного токсического влияния солей висмута на плод. Препараты висмута по классификации FDA отнесены к категории C.

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. Основа альгинатов — альгиновая кислота, которая, будучи полисахаридом, представляет собой вязкое резиноподобное вещество, не растворимое в воде, извлекаемое из бурых водорослей (ламинария японская — лат. *Laminaria japonica Aresch*). Содержание альгиновой кислоты в ламинарии колеблется от 15 до 30%. В медицине нашли применение альгинаты — соли альгиновой кислоты — альгинат натрия и альгинат калия, образующие в воде коллоидные растворы в отличие от нерастворимой альгиновой кислоты. При взаимодействии альгинатов с соляной кислотой желудочного сока происходит нейтрализация последней, образуется гель, формирующий эластичный гелевый барьер, предохраняющий слизистую пищевода от повреждающего воздействия агрессивного желудочного содержимого, что проявляется в значительном ослаблении диспепсических жалоб, прекращении изжоги.

Сукралфат является алюминиевой солью сульфатированного дисахарида, блокирующего разрушающее действие пепсина, соляной кислоты и желчных солей на слизистую оболочку, оказывает слабое антацидное действие. В каждом грамме вещества содержится 207 мг алюминия. Возможная токсичность для плода обусловлена содержащимся алюминием.

В экспериментальных условиях сукралфат 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].

Сукралфат 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 (соблюдали рекомендации по изменению стиля жизни и диету). У пациенток, лечившихся сукралфатом, отмечен больший процент наступления ремиссии (купирование изжоги и регургитации), чем в группе сравнения (90% против 43%). Лишь у одной пациентки на фоне терапии развилась диарея, никаких других побочных эффектов зарегистрировано не было.

Хотя токсичность солей алюминия в принципе известна, терапевтические дозы алюминия, содержащиеся в сукралфате, не повышают риск поражения плода у беременных женщин с нормальной функцией почек, поскольку лишь мизерные количества всасываются из желудочно-кишечного тракта. 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 сукралфат в I триместре, при этом выявлены пять случаев врожденных дефектов, хотя предполагалось развитие таковых у 8 новорожденных. Тем не менее FDA отнесла сукралфат к категории В.

H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов являются наиболее часто предписываемой и безопасной группой лекарственных средств, используемых для лечения кислотозависимых 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 низатида 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, у которых лечение антацидами оказалось не эффективным. 20 женщинам после 20 недель беременности 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.

Экспериментальные исследования, выполненные на крысах и кроликах, не выявили признаков нарушения фертильности или фетотоксичности даже при введении ранитидина в дозе, в 160 раз превышавшей рекомендуемую у человека.

Несколько работ были посвящены изучению безопасности применения ранитидина в I триместре беременности. Выполненное в 1996 году проспективное когортное исследование [13], включавшее 178 женщин, принимавших H₂-блокаторы (71% назначался ранитидин, 16% — циметидин, 8% — фамотидин и 5% — низатидин), и 178 женщин из группы

контроля, не принимавших каких-либо лекарственных средств (того же возраста, с аналогичными указаниями в анамнезе относительно употребления алкоголя и курения), доказало безопасность препаратов. Так, врожденные уродства наблюдались в 2,1% случаев у пациенток, принимавших H₂-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.

Отсутствие тератогенного или токсического воздействия в экспериментальных условиях и данные, полученные в клинике, показывают, что ранитидин безопасен во время беременности, даже во время первого триместра, причем это единственный H₂-блокатор с доказанной эффективностью действия у беременных.

М-холинолитики в настоящее время практически не используются в качестве антисекреторных средств, поскольку уступают по силе действия и H₂-блокаторам, и ингибиторам протонной помпы. Гиосциамин и атропина сульфат отнесены FDA к категории С, а гиосцинбутилбромид не классифицирован FDA, по официальной инструкции производителя препарат должен использоваться у беременных и кормящих женщин с осторожностью.

Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, цисаприд, итоприд) дают существенное облегчение диспепсических симптомов. Из этой группы препаратов лишь метоклопрамид, отнесенный к категории В, разрешен к применению в гестационный период. У беременных основным показанием к назначению являются тошнота и рвота. Экспериментальные исследования показали безопасность его применения во время беременности у лабораторных животных. Никаких врожденных уродств или токсических поражений новорожденных не зарегистрировано и у человека вследствие применения метоклопрамида. 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).

В период лактации метоклопрамид не противопоказан; он увеличивает секрецию молока, а в крови новорожденного определяется лишь в незначительных количествах. Однако в одном из опубликованных наблюдений сообщается, что передозировка

его кормящей матерью привела к острым экстрапиримидным расстройствам у новорожденного [1].

Ингибиторы протонной помпы — наиболее действенный класс лекарственных средств, используемый для лечения кислотозависимых заболеваний, в первую очередь ГЭРБ и язвенной болезни. Хотя эффективность ИППП превосходит таковую H_2 -блокаторов, они не так часто, как последние, применяются у беременных. Именно поэтому сведения по безопасности использования данной группы терапевтических агентов во время беременности ограничены. Омепразол классифицирован FDA как относящийся к категории C, другие ИППП отнесены к категории B, но должны назначаться во время беременности только пациенткам с подтвержденным эндоскопически тяжелым или осложненным течением ГЭРБ, у которых лечение H_2 -блокаторами оказалось неэффективным.

Наиболее изученный из данной группы препаратов — омепразол — отнесен FDA к категории C, поскольку в дозах, применяемых у человека, вызывает дозозависимую смерть эмбриона или плода у крыс и кроликов при отсутствии тератогенного воздействия. Кроме того, были получены сведения о 12 случаях развития врожденных уродств у детей [10], матери которых принимали препарат начиная с 13-й недели беременности (включая 5 случаев анэнцефалии и один — гидроцефалии).

С другой стороны, 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 течение беременности, аномалий развития или врожденных уродств у новорожденных отмечено не было, причем длительность наблюдения за детьми составила от 2 до 12 лет.

Существуют и несколько проспективных исследований, подтверждающих безопасность ИППП, 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_2 -блокаторы; и третью — 113 женщин, не принимавших какие-либо антисекреторные лекарственные средства (группа контроля). Никаких значимых различий в исходах беременности между тремя группами пациенток (число живорожденных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, кесаревых сечений, массы тела ребенка при рождении), получено не было. Частота больших врожденных уродств у новорожденных, матери которых принимали омепразол в первом триместре, составила 5,1% (у 4 из 78) и 3,1% (у 3 из 98), и 3,0% (у 2 из 66) во второй и третьей группах. Существуют и другие наблюдения, подтверждающие безопасность применения омепразола в гестационный период. Так, ранее упоминавшаяся база данных по Великобритании и Италии [14] свидетельствует: у 134 женщин, принимавших омепразол, родилось 139 живых новорожденных (в 11 случаях произошли преждевременные роды), у 5 (3,7%) имели место врожденные уродства, два из которых были врожденными пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки). Соответствующий риск развития врожденных уродств составил для омепразола 0,9, а циметидина и ранитидина — 1,3 и 1,5.

Таким образом, можно согласиться с выводом Richter [5] о том, что омепразол безопасен при применении у беременных женщин, тем не менее фетотоксическое действие, зарегистрированное в исследованиях на животных, а также имевшие место случаи обнаружения пороков сердца у новорожденных относят омепразол к категории C по классификации FDA.

Экспериментальные исследования, проводившиеся на беременных крысах и кроликах [19], показали, что лансопразол, соответственно в дозах в 40 и 16 раз превышающих рекомендуемые у человека, не оказывает отрицательного влияния на фертильность и не является фетотоксичным. Данные по безопасности клинического применения препарата у женщин в гестационном периоде скудны. Простое когортное исследование [5], предпринятое в Англии, продемонстрировало отсутствие неблагоприятных последствий после приема лансопразола (у 6 беременных женщин, принимавших препарат в I триместре, родились 7 здоровых детей). В Swedish Medical Birth Registry [17] включены 13 новорожденных, матери которых принимали лансопразол во время беременности. Врожденные аномалии были зарегистрированы в двух случаях (дефект межпредсердной перегородки и крипторхизм).

Таким образом, отсутствие тератогенного эффекта у экспериментальных животных вследствие приема лансопразола обнадеживает исследователей в плане его безвредности и безопасности, однако данные по его применению у человека крайне скудны. Конечно, самое безопасное решение проблемы — избегать применения препарата во время беременности и особенно в I триместре, однако, если существует необходимость терапии лансопразолом

или таковая проводилась на ранних сроках гестации, риск для плода представляется весьма небольшим.

Пантопразол, рабепразол, эзомепразол, отнесенные к категории В, не повышают риск развития неблагоприятных эффектов. По информации, предоставляемой производителями, 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. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо тщательно взвешивать риск назначения и назначения данных препаратов.

Эрадикационная терапия в период беременности не проводится.

Миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин, мебеверин) в общетерапевтических дозах могут применяться в любые сроки беременности без ограничений. Проведенное в нашей стране исследование показало, что мебеверин обладает хорошим спазмолитическим эффектом у беременных, а детальное акушерское обследование, включающее методы оценки системы мать — плацента — плод, не подтверждает отрицательного влияния на течение гестационного процесса [20].

Полиферментные препараты (панкреатин) разрешены к применению в период беременности, поскольку действуют местно, не проникают через плаценту и таким образом не оказывают отрицательного влияния на течение беременности и ее исход, не проникают в грудное молоко.

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, поскольку нет данных, свидетельствующих об увеличении числа врожденных аномалий под влиянием препарата, и через плаценту он практически не проникает. Однако, поскольку это препарат 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 (сена, 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 макрогола 4000 для лечения запоров беременных [23].

Магния сульфат, фосфосоду, по общему мнению, беременным назначать не рекомендуется, поскольку они способствуют задержке жидкости в организме беременной, а касторовое масло повышает тонус миометрия и тем самым может вызвать прерывание беременности [21].

Препараты **5-аминосалициловой кислоты** (сульфасалазин) и месалазин разрешены к применению у беременных для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (категория В). Препараты не обладают тератогенным или фетотоксическим действием [6; 7]. Сульфасалазин, являющийся антагонистом фолиевой кислоты, беременным должен назначаться в сочетании с фолиевой кислотой [21]. Инфликсимаб теоретически обладает низким риском повреждающего воздействия на плод, однако сведения о его применении у человека единичные, а поэтому разумнее воздержаться от его применения у беременных.

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, силибинина, 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 у женщин в период беременности. Препарат относится к классу В и может назначаться. Препараты хенодезоксихолевой кислоты категорически запрещены к применению у беременных.

D-пеницилламин может назначаться беременным, страдающим болезнью Вильсона-Коновалова, хотя, по мнению американских экспертов, альтернативный препарат 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.

Заклучая сказанное, необходимо подчеркнуть, что в период беременности новым средствам лучше предпочесть лекарственные препараты, действие которых хорошо изучено в течение многих лет. Только строгий контроль врача за приемом беременными лекарственных средств, осмотрительная терапия, отказ от необоснованного использования обременительных диагностических процедур сведут риск возможных нежелательных эффектов к минимуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С. Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. — М.: КРОН-ПРЕСС, 1990. — 120 с.
2. Кирюченко А. П. Влияние вредных факторов на плод. — М.: Медицина, 1978. — 216 с.
3. Schriner L. J., Kuns F. D. Medications exposure during pregnancy: a study in a university hospital // *Obstet Gynecol*, 2001. — № 123. P. 83–87.
4. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L. Prescription of drugs during pregnancy in France // *Lancet*, 2000. № 356 (18). P. 1735–1736.
5. Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Gastroent Clinics*, 2003. — Vol. 32. — N1.
6. Клиническая фармакология/Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. М. Брендел. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — 340 с.
7. Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарств при беременности и лактации/Справочное руководство. — СПб.: БХВ — Санкт-Петербург, 1998. — 352 с.
8. Ching C., Lam S. Antacids: indications and limitations // *Drugs*, 1994. — № 47. P. 305–317.
9. 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). — P. 912–923.
10. Brigg G. G., Freeman R. Y., Yaffe S. J. Drugs in pregnancy and lactation: a referenceguide to fetal and neonatal risk. Baltimore: Williams and Wilkins, 2002.
11. Ranchet G., Gangemi O., Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis // *G Ital Ostetrica Ginecol*, 1990. — № 12. — P. 1–16.
12. 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. — P. 83–87.
13. Magee L. A., Inocencion G., Kambojt R. et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers/A prospective cohort study // *Dig Dis Sci*, 1996. — № 41. — P. 1145–1149.
14. 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. — P. 476–481.
15. Harper M. A., McVeigh J. E., Thompson W. et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome // *Am J Obstet Gynecol*, 1995. — № 173. — P. 863–864.
16. Brunner G., Meyer H., Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy // *Digestion*, 1998. — № 59. — P. 651–654.
17. 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. — P. 877–887.
18. 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. — P. 727–730.
19. Prevacid [product information]. TAP Pharmaceuticals, Lake Forest, IL, 2001.
20. 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.
21. Mahadevan U., Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy // *Gastroenterology*, 2006. — № 131. P. 283–311.
22. Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy // *Gastroenterol Clinics of North America*, 2003. — № 32. — P. 309–322.
23. Бурков С. Г. Запоры беременных: взгляд на проблему // *РМЖ*, 2006. — № 1. — С. 28–30.
24. Мозговая Е. В., Зайнулина М. С., Беляева Т. В. Коррекция нарушений фосфолипидного обмена в акушерстве и перинатологии // *Методические указания для врачей акушеров и перинатологов*. — СПб, 2005. — 26 с.
25. Pergam S. A., Wang C. C., Gardella C. M., Sandison T. G., Phipps W. T. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort // *Am J Obstet Gynecol*, 2008. — № 199. — P. 38–39.