

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У БЕРЕМЕННЫХ: ПОКАЗАНИЯ И ВЫБОР

К.м.н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА**, д.м.н., проф. Г.Л. ЮРЕНЕВ,
асп. Е.М. МИРОНОВА.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Симптомы кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) нередко являются причиной тяжелого течения беременности, особенно у женщин, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с мучительной изжогой или отрыжкой. Наиболее эффективными из современных лекарственных препаратов в терапии ГЭРБ и других КЗЗ, согласно результатам многочисленных доказательных исследований, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти средства составляют базовое лечение и входят во все последние рекомендации по диагностике и лечению КЗЗ. Однако до сих пор неоднозначно раскрыты вопросы об использовании ИПП у беременных. В статье изложены результаты клинических исследований и наблюдений, посвященных изучению безопасности назначения ИПП в данной группе больных. Особое внимание уделено омепразолу, о безопасности которого долгое время судили по данным исследований на животных с использованием больших доз, поэтому препарат экспертами FDA был отнесен к категории С. Это и было вынесено на обсуждение в данной статье, учитывая и тот факт, что в инструкция по использованию омепразола 20 мг (Омез®* 20 мг) содержит четкие показания к применению данного препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Ключевые слова: беременность, изжога, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, омепразол.

**e-mail: es.vyuchnova@gmail.com.

THE APPLICATION OF PROTON PUMP INHIBITORS DURING PREGNANCY: THE CHOICE AND INDICATIONS FOR USE

E.S. V'YUCHNOVA, G.L. YURENEV, E.M. MIRONOVA

Federal state budgetary educational institution «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The symptoms of acid-dependent diseases (ADD) not infrequently complicate the normal course of pregnancy especially in the women presenting with gastroesophageal reflux disease (GERD) who suffer from severe heartburn or belching. The numerous evidence-based studies have demonstrated that proton pump inhibitors (PPI) are the most efficient of the currently available medications for the management of GERD and other acid-dependent diseases. Therapy with the use of these medicines makes up the basis for their safe and reliable treatment, their application is recommended in all recently published guidelines for the diagnostics and treatment of these conditions. However, the clinical feasibility of PPI therapy during pregnancy remains a matter of debate. The present article is focused on the analysis of the results of the clinical studies and observations carried out to evaluate the safety of PPI prescribed to the patients presenting with GERD and other ADD. The special emphasis is placed on the use of omeprazole the safety of which has until recently been estimated only based on the results of administration of its large doses to the experimental animals. For this reason, the FDA experts referred omeprazole to category C. This issue is brought up for discussion in the present article taking into consideration that the instruction for use of omeprazole 20 mg (Omez® 20 mg) contains the clearly-defined indications for its application by the pregnant and breast-feeding women.

Keywords: *pregnancy, heartburn, acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, omeprazole.*

Среди лекарственных средств, влияющих на желудочную секрецию, ингибиторы протонной помпы (ИПП) прочно заняли главенствующее положение в терапии кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), практически полностью вытеснив блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы) и существенно снизив частоту приема пациентами антацидных средств¹. За 30 лет использования ИПП показали высокую результативность в лечении больных, страдающих различными КЗЗ: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и желудка (ЯБЖ), эрозивно-язвенными поражениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК), вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori*, а также функциональными расстройствами верхних отделов ЖКТ, клинические симптомы которых обусловлены гиперсекрецией гастроцитов. Российские и международные стандарты, а также клинические рекомендации по диагностике и лечению КЗЗ, основываясь на огромном накопленном материале доказательной медицины, содержат четкие показания к назначению и схемы применения ИПП, отводя препаратам этой группы важнейшую роль^{1,2}.

Тем не менее, достаточно часто практикующие врачи рекомендуют использование антацидов и/или H_2 -блокаторов. Около 30–50% беременных женщин принимают антациды во время беременности для лечения изжоги. Данные препараты подразделяют на всасывающиеся (натрия гидрокарбонат) и невсасывающиеся (магния гидроксид, кальция карбонат, алюминия фосфат и т.д.). Несмотря на способность натрия гидрокарбоната быстро купировать изжогу, действие его кратковременно и изжога вскоре возобновляется. Кроме того, натрий, всасывающийся в кишечнике, может привести к появлению отеков, что нежелательно для беременных. Невсасывающиеся антациды, имеющие высокую эффективность и слабую выраженность побочных явлений, допустимо назначать при беременности. На сегодняшний день большинство из них считаются безопасными и разрешены к применению в средних терапевтических дозах, но всегда следует помнить, что антациды могут адсорбировать другие лекарственные средства, принимаемые во время беременности. В первую очередь речь идет о препаратах железа, необходимых для лечения и профилактики анемии в период гестации.

Отсутствие тератогенного воздействия ранитидина (H_2 -блокатор) в экспериментальных условиях и клинической практике доказывает их безопасность во время беременности. Количество исследований по безопасности фамотидина и низатидина на сегодняшний день слишком мало, чтобы сделать однозначные выводы. Длительность клинического эффекта H_2 -блокаторов значительно меньше, что требует повышения частоты и дозы их приема, приводя к развитию нежелательных реакций – сухости в полости рта, изменению аппетита, нарушению стула и т.д. Однако в повседневной клинической практике для купирования симптомов КЗЗ: изжога, отрыжка, ощущение кислого вкуса во рту, боли или чувство жжения в эпигастрии, тошнота и т.д., акушеры и сами беременные используют ИПП (чаще омепразол).

Кислотоиндуцированные симптомы при беременности либо являются результатом обострения ранее существующих у пациентов КЗЗ, либо развиваются на фоне ряда процессов, характерных для периода гестации. В частности, показано, что вследствие гормональных изменений происходит нарушение тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, снижение чувствительности рецепторов, а при увеличении матки и общей массы тела наблюдается повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, нарушение моторно-эвакуаторных сокращений³.

Данные манометрического исследования пищевода и желудка у 12 беременных, проведенного E. Bainbridge и соавт., показали снижение тонуса и двигательной активности верхних отделов ЖКТ, а также давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) при одновременном увеличении частоты антиперистальтических сокращений пищевода. Эти явления, по мнению авторов, способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса во время беременности⁴.

Функциональные нарушения сократительной способности ЖКТ во время гестации (гипомоторика, антиперистальтика), как правило, проходят после разрешения беременности и не беспокоят женщину в последующей жизни³. Повышенный расход энергии в организме беременной влечет за собой возрастание количества потребляемой пищи и, как следствие, повышение функциональной активности органов пищеварения⁵. Такие часто встречающиеся явления при беременности, как тошнота, запор, гиперсаливация, изменение вкусовых пристрастий, связанные с изменением секреторной и моторной функций пищеварительной системы (снижение скорости и амплитуды

волн перистальтики пищевода, что нарушает его клиренс и замедляет желудочную эвакуацию), не препятствуют адекватному поступлению пищи в организм^{6,7}.

По данным многих эпидемиологических исследований, более 60% беременных испытывают кислотоиндуцированные симптомы чаще 2 раз в неделю в различных триместрах беременности. Наиболее частым симптомом КЗЗ у беременных является изжога^{8,9}. Проявление изжоги только в период гестации при отсутствии хронического рецидивирующего заболевания определяют как изжогу беременных. Изжога – ведущий клинический симптом и главный диагностический критерий ГЭРБ. Длительное воздействие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода при забросе в него содержимого желудка и/или ДК ослабляет защитные механизмы слизистой оболочки, запускает процессы воспаления: окислительный стресс, активацию и дегрануляцию тучных клеток, высвобождение медиаторов воспаления и свободных радикалов, потенцирующих цитотоксический эффект¹⁰. Кроме того, снижение pH в полости пищевода менее 4,0 приводит к внутриклеточному ацидозу с последующей возможной деструкцией и развитием некроза эпителиоцитов пищевода с формированием эрозий и/или язв его слизистой оболочки^{11,12}.

По результатам опубликованных в 2015 г. результатов исследования клинических проявлений ГЭРБ у 166 беременных, распространенность симптомов ГЭРБ в I триместре беременности составила 16,9%, во II – 25,3% и в III – 51,2%. При этом внепищеводные проявления заболевания (кашель, бронхиальная астма) в период гестации встречались намного реже, чем в общей популяции больных ГЭРБ¹³.

Симптомы КЗЗ, снижая аппетит, приводят к отказу или сокращению частоты приема пищи, удлинению промежутков между едой, что провоцирует рост функциональных расстройств органов пищеварения, обострение хронических заболеваний ЖКТ, способствует снижению массы тела беременной в I триместре. Высокая частота распространенности симптомов, индуцированных воздействием соляной кислоты на слизистую верхних отделов ЖКТ при гестации, требует своевременных и эффективных мер для их купирования. Это позволит обеспечить полноценное сбалансированное питание, улучшить процессы пищеварения матери и трофику эмбриона, а также повысить качество жизни буду щей матери⁸.

Наличие изжоги, кислой отрыжки и других симптомов, обусловленных негативным воздействием желудочного содержимого на

слизистую оболочку пищевода, требует своевременной диагностики с определением тяжести заболевания и риска рецидива клинических проявлений после родоразрешения для выбора оптимальной терапии, предусматривающей модификацию образа жизни и курс медикаментозного лечения, при выборе которого важное место должно отводиться комплаенсу пациентов¹².

Результаты изучения безопасности использования ИПП у беременных приводятся в метаанализе S. Gill и соавт., выполненном на базе 60 исследований (134 940 пациентов)¹⁴. Было показано отсутствие взаимосвязи между приемом ИПП и риском развития патологии плода, самопроизвольных абортов или преждевременных родов. Это позволило сделать вывод о безопасности данной группы препаратов и рекомендовать их женщинам, имеющим кислотоиндуцированные симптомы в результате функциональных нарушений или обострений КЗЗ в период беременности. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Administration) присвоили препаратам этой группы категорию безопасности В. Безопасность омепразола преимущественно изучалась в опытах на животных (крысы и кролики).

При этом была установлена дозозависимая вероятность смерти плода, хотя тератогенные эффекты выявлены не были¹⁵. Кроме того, FDA были получены сведения о 12 случаях развития врожденных уродств у детей, матери которых принимали препарат в период после 13-й недели беременности (из них 5 случаев анэнцефалии и 1 – гидроцефалии)¹⁶.

С другой стороны, в литературе описано большое число наблюдений, свидетельствующих о безопасности применения омепразола. M. Harper и соавт. наблюдали женщину, страдавшую синдромом Золлингера–Эллисона, которой омепразол назначали во время двух беременностей. Первый раз она получала препарат в дозе 120 мг в день начиная с 11-й недели и родила живого доношенного ребенка. Во время второй беременности – 180 мг омепразола и 450 мг циметидина в сутки и также родила здорового доношенного ребенка¹⁷.

В исследовании G. Brunner и соавт. 9 женщин принимали от 20 до 60 мг омепразола во время беременности, причем 4 из них – в I триместре. Никаких осложнений течения беременности, аномалий развития или врожденных уродств у новорожденных отмечено не было, причем длительность наблюдения за детьми составила 12 лет¹⁸.

Существуют и несколько проспективных исследований, подтверждающих безопасность ИПП и, в частности, омепразола у беременных. По данным Swedish Medical Birth Registry, был проведен анализ состояния 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол на протяжении всей беременности¹⁹. Среди них было зарегистрировано 8 врожденных дефектов (3,1%). При этом распространенность врожденных аномалий в общей популяции по данным того же Регистра составила 3,9%. В другом проспективном когортном исследовании сравнивались исходы беременности трех групп женщин: в первую вошли 113 человек, принимавших омепразол; во вторую — 113 пациенток, принимавших H₂-блокаторы; и в третью — 113 женщин, не принимавших никаких антисекреторных лекарственных средств (группа контроля)²⁰. Каких-либо значимых различий в исходах беременности между тремя группами пациенток (число живорожденных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, кесаревых сечений, массы тела ребенка при рождении) выявлено не было²⁰. Частота больших врожденных уродств у новорожденных, матери которых принимали омепразол в I триместре, составила 5,1% (у 4 из 78); а во второй и третьей группах — 3,1% (у 3 из 98) и 3% (у 2 из 66) соответственно. Риск развития врожденных уродств составил для омепразола 0,9, а циметидина и ранитидина — 1,3 и 1,5 соответственно. Существуют и другие наблюдения, результаты которых подтверждают безопасность применения омепразола в гестационный период. Так, по данным наблюдений в Великобритании и Италии, у 134 женщин, принимавших омепразол, родилось 139 живых новорожденных (в 11 случаях произошли преждевременные роды), у 5 (3,7%) имели место врожденные уродства, из них 2 — пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки)²¹.

В Дании было проведено когортное исследование с целью выявления связи между приемом ИПП и риском развития серьезных врожденных дефектов. Сравнивали частоту развития патологии плода у женщин, принимавших ИПП за 4 нед до зачатия и на протяжении 12 нед гестации (I триместр), а также принимавших ИПП только на протяжении I триместра беременности. Дефекты развития всех живорожденных детей выявлялись на протяжении 1-го года их жизни. Было выяснено, что среди 840 968 обследованных женщин (роды завершились живорождением) 5100 принимали ИПП за 4 нед до зачатия и на протяжении всего I триместра беременности (1-я группа), 3651 беременная принимала ИПП только в течение I триместра (2-я группа). У детей женщин из 1-й группы было выявлено 174 (3,4%) серьезных врожденных

порока развития, тогда как в группе не принимавших ИПП выявлено 21 811 (2,6%) порока развития. Во 2-й группе из 3651 обследуемых было выявлено 118 (3,2%) крупных врожденных дефектов. При вторичном анализе влияния отдельных ИПП на риск развития врожденной патологии достоверно значимых различий выявлено не было (для рабепразола получено недостаточное количество данных). Делая вывод, можно сказать, что прием ИПП за 4 нед до зачатия и во время I триместра беременности существенно не повышает риск развития врожденных дефектов²².

Таким образом, можно согласиться с выводом J. Richter о том, что омепразол безопасен при назначении беременным⁴.

Омез®* (омепразол) разрешен для применения в период беременности и лактации. Препарат включен в Оранжевую книгу Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как ИПП с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А.

Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, Омез®* характеризуется высоким профилем безопасности. При использовании препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Омез®* (омепразол) одобрен 16 регуляторными органами мира²³.

Выбор антисекреторной терапии повышает ответственность врача в отношении развития возможных побочных нежелательных явлений от лекарства, что нередко приводит врача к выбору менее эффективной терапии. Однако нельзя исключить и то, что наличие кислотоиндуцированных симптомов и риск развития осложнений КЗЗ, особенно кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при отсутствии адекватной помощи может приводить к нарушению качества жизни, отказу от беременности и преждевременному ее разрешению из-за тяжелого течения КЗЗ.

Обобщенные результаты мировых исследований позволили разрешить применение препаратов омепразола во время беременности, при условии указания в инструкции по применению препарата сведений, что омепразол в указанных дозе и для длительности приема не оказывает побочного действия на здоровье беременных женщин и развитие плода.

Конфликт интересов: материалы статьи носят рекомендательный характер и не затрагивают конфликта интересов.