

ИЗЖОГА У БЕРЕМЕННЫХ:

ЖИТЕЙСКАЯ МЕЛОЧЬ, КОТОРУЮ НАДО ТЕРПЕТЬ, ИЛИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ, КОТОРУЮ СЛЕДУЕТ КУПИРОВАТЬ?

*И. А. Аргунова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей
врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО
«Смоленская государственная медицинская академия»
Минздрава России, член Российского научного медицинского общества
терапевтов, Российского общества врачей общей практики.
Россия, 214029, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.*

Резюме. В статье рассматриваются проблемы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у беременных женщин на основе научных данных, мирового эмпирического и личного клинического опыта автора. Приведены наиболее удобные анкеты для диагностики ГЭРБ в условиях поликлиники и перинатального центра. Подчеркивается необходимость современного квалифицированного подхода к купированию изжоги беременных, базирующегося на ретроспективных клинических наблюдениях, исследованиях безопасности, категориях риска лекарственных препаратов по классификации Food and Drug Administration США и на основании инструкции по медицинскому применению препаратов.

При подборе лекарственной терапии ГЭРБ у беременных рекомендуется руководствоваться выраженностью изжоги, применяя на первом этапе и в I триместре Гевискон, антациды, Сукральфат. При их неэффективности и ежедневных или других пищеводных и атипичных симптомах следует применять H₂-блокаторы рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП), отдавая

среди последних предпочтение омепразолу, который не только появился на рынке первым и имеет самую большую доказательную базу по эффективности и безопасности, но является единственной молекулой из всех ИПП, которая официально разрешена для применения у беременных и кормящих женщин. Оmez® – препарат выбора для терапии ГЭРБ у беременных, потому что он разрешен для применения при беременности и лактации, а также включен в Оранжевую книгу FDA как ИПП с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, диагностика, лечение, безопасность, антациды, H₂-блокаторы рецепторов гистамина, ингибиторы протоновой помпы.

Контактная информация. Аргунова Ирина Аркадьевна. 214036, г. Смоленск, ул. П. Алексеева, д. 22/72, кв. 357. Рабочий телефон: 8(4812)62-37-16. E-mail: argunova.irina@mail.ru

HEARTBURN IN PREGNANCY:

EVERYDAY THING THAT SHOULD BE ENDURED,
OR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE,
WHICH SHOULD BE STOPPED?

I.A. Argunova, PhD, assistant professor of general practice department with a course of polyclinic therapy at the Medical University «Smolensk State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, a member of the Russian Scientific Medical Society of Physicians and the Russian Society of General Practitioners. Russia. 214019, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Krupskaya St., 28.

Summary. This article considers problems of the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease for pregnant women on the basis of scientific materials, global empirical and personal clinical experience of the author. It tells about the most convenient forms for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in outpatient and perinatal center. It emphasizes the need for a modern qualified approach to the relief of heartburn during pregnancy, based on retrospective clinical observations and studies of security, categories of risk in the classification of medications Food and Drug Administration (US), and patient internal leaflets of the medicines. In the selection of medical therapy of GERD for pregnant women recommended to be guided by the severity degree of heartburn, apply in the first stage and in the I trimester Gaviscon, antacids, sucralfate. If those drugs are ineffective and there are daily or other oesophageal and atypical symptoms, should be appointed H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors, giving preference for omeprazole which the first appeared on the market and, thereby, has the most broaden medical evidence of efficiency and safety, moreover it is the single molecule approved for pregnant and lactating patients. Omez is the choice for GERD treatment

among pregnant, because it is officially approved for pregnant and lactating patients, and Omez is included in FDA Orange Book as omeprazole with therapeutic equivalence 'A' category.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pregnancy, diagnosis, treatment, safety, H₂-receptor antagonists, proton pump inhibitors.

Физиологическое течение беременности, несмотря на свое определение, тем не менее подразумевает ряд отклонений от обычного самочувствия здоровой женщины, которые в определенной степени, а иногда и серьезно снижают качество жизни. Нередко в среде отечественных медработников отношение к этим проблемам философское. Врачам-мужчинам трудно осознать, что беременность таит под собой массу подводных камней в виде диспепсических явлений, учащенного мочеиспускания, сонливости, смены настроений, тревожности и других неприятных «сюрпризов». Женщины-врачи считают, что эти «мелочи» входят в необходимый набор испытаний, которые следует перенести, ибо «все терпели до нас и будут терпеть после». Зато нелишним будет назначить Панангин, Магнерот или Рибоксин по поводу «мифической» нейроциркуляторной дистонии, пролапса митрального клапана, а то и вообще таких «ужасных» болезней, как синусовая тахикардия или нарушения процессов реполяризации на ЭКГ. У акушеров-гинекологов принято прописывать комплекс витаминов, Йодомарин и Магне-В₆ на весь период беременности «для профилактики», как учит навязчивая фармацевтическая реклама. В результате беременная женщина длительно принимает ненужные препараты по надуманным поводам, но, обращаясь в поликлинику или женскую консультацию в связи с насущными проблемами, далеко не всегда находит понимание и помощь. Рекомендации беременным зачастую несовременны, чему способствует старение корпуса участковых врачей, малое количество часов, отводимых на изучение экстрагенитальной патологии в вузе и при постдипломной подготовке терапевтов и акушеров.

В число подобных сложностей, кажущихся простыми, входит изжога беременных, являющаяся главным признаком патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Почему до наступления гестации этот симптом, как правило, отсутствует у женщин детородного возраста и настолько часто наблюдается затем, что почитается за неизбежность, не требующую особого внимания? Что есть «изжога беременных» – функциональная проблема или эндоскопически негативная ГЭРБ? Римские консенсусы рекомендуют рассматривать преобладающий симптом изжоги как свидетельство ГЭРБ. Можно спорить о сущности изжоги беременных, но как бы то ни было, успех

эмпирической терапии показывает, что это ГЭРБ [15]. Помимо влияния гормонов беременности, нарастающего повышения внутрибрюшного давления, ГЭР также усиливает патология беременности, требующая постельного режима. Увеличение количества пациенток, страдающих изжогой, обусловлено активными медикаментозными вмешательствами, входящими в комплекс лечения гестоза, невынашивания и других акушерских проблем, которые усугубляют недостаточность кардии желудка. Ее развитию способствуют столь часто назначаемые эуфиллин, нифедипин, β -блокаторы, спазмолитики, седативные и транквилизаторы, препараты, содержащие прогестерон или желчь [2, 3, 15, 20]. По нашим наблюдениям в связи с ростом числа женщин, задумывающихся о деторождении в позднем репродуктивном возрасте, изжога может быть следствием обострения имевшейся у них ранее ГЭРБ.

Редкая женщина при беременности не испытывает хотя бы единичных эпизодов изжоги, частота ГЭРБ составляет, по разным источникам, 30–80%, различия между перво- и повторнородящими отсутствуют [3, 17, 19, 20]. По сути дела ГЭРБ у беременных заслуживает определения «гестационная» в той же мере, что и гестационные гипертензия, диабет, пиелонефрит, ибо она также разрешается вместе с беременностью. О ГЭРБ следует говорить тогда, когда имеет место клинически значимое ухудшение качества жизни беременной в связи с изжогой, возникающей один раз в неделю или чаще. По нашему опыту другие пищеводные проявления ГЭРБ встречаются далеко не у всех женщин с изжогой, среди них наиболее значимы нарушения сна, тошнота, отрыжка, внеэзофагеальные же симптомы редки.

Основной подход к диагностике ГЭРБ во время беременности по рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) 2013 г. заключается в следующем. Если у больной имеются типичные симптомы – изжога и регургитация, то предварительный диагноз ГЭРБ ставится без принятых инструментальных методов, и назначается эмпирическая терапия [15, 20]. Этот подход вполне соответствует сложившейся в России клинической практике. По нашему мнению, достаточно качественного непродолжительного опроса или экспресс-диагностики с помощью коротких шкал – ГЭРБ-опросника [18] или «Richter Scale/ Acid Test» кислотности, разработанного группой экспертов ACG [22].

Другие рекомендуемые для выявления ГЭРБ анкеты – Шкала интенсивности изжоги [2] и опросник GERD-Q [14] – чересчур объемны и неудобны в условиях поликлинической работы.

Таблица 1. ГЭРБ-опросник (L. Lundell)

-
- 1. Часто ли Вы отмечаете ощущение распространяющегося дискомфорта за грудиной?**
 - 2. Часто ли этот дискомфорт сопровождается ощущением жжения в груди?**
 - 3. Облегчают ли антацидные препараты эти ощущения?**
 - 4. Возникали ли у Вас эти ощущения в течение четырех дней и более за последнюю неделю?**
-

Если пациент отвечает «да» на все поставленные вопросы ГЭРБ-опросника (табл. 1), то вероятность выявления даже эрозивного эзофагита при эндоскопии или патологического ГЭР при суточной рН-метрии (и их сочетания) достигает 85% [18].

«Richter Scale/ Acid Test» кислотности (табл. 2) позволяет определить наличие и тяжесть ГЭРБ, более четко оценить эффективность традиционного лечения ГЭРБ антацидами и установить показания для замены терапии. При тестировании по Шкале Рихтера/Тест кислотности за каждый положительный ответ на один из приведенных ниже пяти вопросов присваивается 1 балл. Если пациентка набрала 2 балла или более, то есть ответила «да» на два или более вопроса, у нее, вероятно, ГЭРБ [22].

Диагностика осложненной ГЭРБ у беременных затруднена нецелесообразностью инвазивных вмешательств без серьезного повода. Однако в связи с тем, что ГЭРБ у беременных, как правило, не имеет хронического течения, осложнений мы за свой более чем 25-летний опыт работы с ними не встречали. В атипичных случаях, когда имеется боль в грудной клетке или респираторные симптомы, опросник дополняется тестом с ингибитором протонной помпы (ИПП).

Фиброгастродуоденоскопия является методом выбора для беременных пациенток, у которых симптомы не купируются медикаментозной терапией или при подозрении на осложнения [15].

1. Вы часто ощущаете хотя бы одно из следующего:
 - неприятное чувство за грудиной, которое, кажется, движется вверх из желудка,
 - жжение в задней части горла,
 - кислый и горький привкус во рту?
 2. Вы часто испытываете перечисленные выше ощущения после приема пищи?
 3. Испытываете ли Вы изжогу два раза или более в неделю?
 4. Прием антацидов дает Вам только временное облегчение?
 5. Несмотря на то, что Вы принимаете выписанные Вам врачом рецептурные лекарства для лечения изжоги, неприятные симптомы еще есть?
-

Таблица 2. Шкала Рихтера/Гест кислотности

Итак, диагноз ясен, назначать лечение или нет? Однозначно – назначать! Разберем современные возможности лечения.

Немедикаментозные рекомендации по лечению ГЭРБ иногда не применимы у беременных. Так, снижение веса, показанное больным ГЭРБ с избыточным весом, при беременности нереально и даже опасно. Предписываемое ношение дородового бандажа, наоборот, повышает внутрибрюшное давление. Приподнять головную часть кровати беременным с ночными проявлениями ГЭРБ не всегда возможно, так как при невынашивании нередко применяется прием подъема ножного конца кровати. Остается избегать продуктов, которые могут вызвать рефлюкс-симптомы у конкретной пациентки, дробно питаться малыми порциями, исключить прием пищи за 2–3 часа до сна

и принятие горизонтальной позы после еды. Если симптомы резистентны к немедикаментозным мероприятиям, уместно назначение пробного лечения.

Предваряя рассуждения о возможностях лекарственной терапии у беременных, надо отметить, что значительная часть женщин, не получив назначений врачей по лечению изжоги, вынуждена пользоваться советом фармацевта или интернетовскими форумами, где рекомендации даются по принципу «мне помогло, а вдруг и тебе поможет» или «я слышала от кого-то, что можно применять это». Таким образом, начинается само- и взаимолечение, что, в общем, соответствует первому уровню помощи согласно «Гштадскому руководству по лечению ГЭРБ» [21]. Самолечение часто проистекает из того, что второй уровень – первичная медицинская помощь при ГЭРБ, оказываемая терапевтом или врачом общей практики, не всегда эффективна вследствие неосведомленности о современных возможностях лечения беременных.

Лечение в период гестации имеет большие особенности фармако-терапевтических подходов и должно отличаться определенной долей консерватизма. Практически любой лекарственный препарат может оказать вредное влияние на плод, поэтому медикаментозная терапия беременной должна быть четко обоснованной. Наибольшее распространение в мире получила классификация Food and Drug Administration США (FDA), которой руководствуются в РФ. Деление лекарственных средств на 5 категорий риска применения при беременности по FDA – A, B, C, D, X – основано на их системной доступности, всасываемости, изучении влияния на репродукцию у животных, а также на накапливаемых в течение длительного периода сообщениях о врожденных уродствах у человека [5, 10, 12, 17]. Препараты, используемые для терапии ГЭРБ, как и прочие, не тестировались при рандомизированных контролируемых исследованиях у беременных по этическим соображениям. Большинство рекомендаций по лечению в гестационном периоде основано на эмпирическом опыте терапии беременных, когортных исследований фармацевтических компаний, а также классификации FDA. Перечень FDA тоже не совершенен, так как не систематизирует лекарственные препараты, отсутствующие в Фармакопее США, которые эмпирически давно используются

во время беременности. Рекомендации по лечению беременных, приводящиеся в аннотациях на лекарства, солидных фармацевтических справочниках, руководствах по ведению беременных, содержат много устаревших или противоречащих представлений о препаратах, давно известных как приемлемые, что значительно затрудняет работу врача [4–6, 10, 12, 13, 17, 19]. Наиболее современные сведения о безопасности препаратов при гестации и классификация их по FDA в доступной российским врачам литературе приводятся в справочниках «Лекарственные средства» и «РЛС» [5, 10].

Последние алгоритмы медикаментозного лечения ГЭРБ и терапии изжоги беременных указывают, что она зависит от формы ГЭРБ и включает применение прокинетиков, антацидов, альгинатов, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и ИПП [9, 11, 12, 21].

Анализируя научные экспериментальные и клинические исследования безопасности лекарств, используемых при ГЭРБ, можно сделать вывод о препаратах, которые являются приемлемыми в гестационном периоде.

Антацидные средства считаются одними из самых рекомендуемых лекарств для лечения изжоги беременных в связи с отсутствием тератогенных эффектов. Согласно «Гштадскому руководству по лечению ГЭРБ» применение антацидов всего лишь соответствует первому уровню – самолечению [21]. Из их числа при гестации однозначно не показан бикарбонат натрия, так как он может вызвать метаболический алкалоз и перегрузку жидкостью [4, 11, 12]. До сих пор бытует мнение, основанное на длительном эмпирическом опыте, что антациды являются единственно безопасными у беременных [3]. Работая с беременными, мы видим, что наиболее применяемым врачами препаратом является Ренни, представляющий смесь карбонатов кальция и магния. Исходя из побочных эффектов, препараты кальция и алюминия не желательны у беременных с такими частыми проблемами, как запоры, МКБ, нефропатия, остеомалация и остеопороз. Однако серьезные побочные эффекты возникают лишь при длительном приеме высоких доз антацидов [4, 11]. Поэтому мы назначаем беременным антациды только в средних дозах и не более 2 недель. При неэффективности или необходимости длительного приема следует модифицировать лечение.

Относительно новым для российского фармацевтического рынка является производный антацидов альгинатсодержащий препарат

Гевискон и его концентрированная форма – Гевискон Форте, рекламируемые как препараты выбора у беременных. Хотя по FDA они не классифицированы, в Европе опыт применения Гевискона составляет более 25 лет. Он не влияет на секрецию соляной кислоты в желудке, но способен длительно поддерживать внутрипищеводный $\text{pH} > 4,0$, что является условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии рефлюкс-эзофагита [3]. Наш опыт работы показывает, что альгинаты, как и антациды, не являются панацеей при ГЭРБ у беременных. Мы используем их в случаях, когда частота изжоги не достигает 2–3 раз в неделю, а при частичном результате быстро заменяем на антисекреторные.

Сукральфат классифицирован по FDA как препарат категории В, он давно применяется в гастроэнтерологии и, в частности, у беременных [12, 13]. Безопасность при гестации определяется его низкой всасываемостью из ЖКТ. Сукральфат примерно на 30% тормозит пептическую активность желудочного сока, адсорбирует пепсин и желчные кислоты [4]. Это делает его наряду с антацидами препаратом выбора у пациенток с эзофагогастродуоденальным рефлюксом, что можно предполагать у беременных при сочетании изжоги с заболеваниями желчевыводящих путей. Ряд побочных эффектов сукральфата, таких как запоры, тошнота, сонливость, головокружение, и без того часто встречающиеся у беременных, способны ограничить его использование. Мы нечасто назначаем этот препарат в связи с небольшой эффективностью и необходимостью приобретения в аптеках преимущественно под заказ.

Прокинетики – неоднородная по строению и активности группа препаратов, нормализующих координированную моторику желудочно-кишечного тракта. Дополнение ими антисекреторной терапии позволяет ослабить ГЭР в ситуации, когда наряду с желудочным содержимым в пищевод забрасываются компоненты желчи и дуоденального сока. Однако потенциал их применения у беременных ограничен большим спектром побочных эффектов. Появление на рынке нового прокинетики – итоприда гидрохлорида (Ганатон) обратило внимание клиницистов на новые возможности лечения ГЭРБ [7]. Пока его употре-

бление не разрешено у беременных, однако начат процесс накопления эмпирического опыта.

Известно, что во внутриутробном периоде желудочно-кишечный тракт плода не функционирует, поэтому кислотосупрессивные препараты не способны нанести вред его пищеварению. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина достаточно старая группа препаратов, частично утратившая свое значение, однако для них существует своя терапевтическая «ниша». АСГ указывает, что антагонисты H_2 -рецепторов могут использоваться как вариант лечения у пациентов с изжогой без эрозий пищевода [15]. Как раз к этой категории и относится большинство беременных с ГЭРБ. Применение у беременных ранитидина, входящего в категорию риска В по FDA [5, 12, 13], трудно внедряется в России, несмотря на то, что на западе он является H_2 -блокатором выбора у беременных с конца XX века. Эффективность ранитидина при изжоге для матери и безопасность для плода многократно подтверждена рандомизированными и ретроспективными клиническими исследованиями, начиная с I триместра [6, 12, 16, 20]. Мы имеем опыт лечения беременных ранитидином более 10 лет не только при ГЭРБ, но также при язвенной болезни и панкреатите, с неизменным успехом без явных последствий [1]. Менее изучен, но также отнесен к категории В при беременности, фамотидин [5, 12, 13]. Немаловажный аргумент в сторону H_2 -блокаторов, помимо их более высокой эффективности, заключается в том, что положительный баланс стоимость/польза явно сместился к ним от антацидов и альгинатов. Однако следует помнить, что, проникая через гематоэнцефалический барьер, H_2 -блокаторы при длительном применении способствуют развитию патологической тревоги и депрессии [4]. Это и так актуальная проблема беременных, поэтому мы не назначаем ранитидин при подозрении на тревожно-депрессивное расстройство.

ИПП – самая современная группа антисекреторных препаратов. Применение ИПП при ГЭРБ является наиболее высоким уровнем доказательной медицины. АСГ рекомендует назначать лечение ИПП пациентам с типичной ГЭРБ без дополнительных инструментальных исследований и позиционирует их безопасность для беременных [15]. Из всех ИПП молекула омепразола имеет самую большую доказательную базу по эффективности и безопасности, так как представлена на рынке уже более 20 лет. С сентября 2015 г. Омез официально разрешен для приме-

нения при беременности и в период грудного вскармливания. К тому же, если пациентка не может проглотить капсулу Омеза целиком, можно смешать содержимое капсулы со слегка подкисленной жидкостью, соком или фруктовым пюре [23].

Омез® имеет большую доказательную базу, включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А [24]. Отчеты из Росздравнадзора подтвердили отсутствие серьезных нежелательных реакций у пациентов, принимавших Омез®, что дополнительно подтверждает высокую безопасность препарата [25]. Омез® – популярен не только в России, но и за рубежом он является брендом №1 в мире среди омепразолов [26].

Мы сразу же рекомендуем ИПП беременным с ежедневной и рецидивирующей изжогой, а также пациенткам, не реагирующим на H₂-блокаторы или не переносящим их. Удобно назначить ИПП и H₂-блокаторы при склонности к запорам, так как они часто послабляют в отличие от антацидов [4]. Омепразол считается одним из самых безвредных классов лекарств и в большом количестве ретроспективных клинических исследований демонстрирует высокий профиль безопасности при беременности и лактации [6].

При клинической резистентности даже к ИПП следует подумать о возможности дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, чему способствуют физиологическая гипотония желчного пузыря и нарушения желчеотделения в период беременности. Появились сведения, что при желчном рефлюксе перспективно применение урсодезоксихолевой кислоты, снижающей агрессивные свойства желчи [8]. Накопление эмпирического опыта по урсодезоксихолевой кислоте при ГЭРБ, которая является препаратом выбора у беременных с синдромом холестаза, покажет, насколько верна эта гипотеза.

Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н, регламентирующий Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», рекомендует применение по показаниям сукральфата, H₂-блокаторов и ИПП, акцентируя на том, что данные препараты «в терапевтических дозах не повышают риск побочных эффектов даже в I триместре» [9].

Таким образом, у беременных при подборе лекарственной терапии ГЭРБ необходимо руководствоваться выраженностью изжоги, приме-

няя по требованию на первом этапе и в I триместре антациды, особенно Гевискон и Сукральфат, а при их неэффективности и ежедневных или других эзофагеальных и атипичных симптомах – H₂-блокаторы и ИПП, среди которых предпочтителен омепразол, как единственный разрешенный к применению у беременных и кормящих женщин. Из омепразолов стоит отметить Омез®, как ИПП с серьезной доказательной базой [24, 25], официально разрешенный для применения у беременных и детей [23].

Так, давайте же, коллеги, квалифицированно облегчать женщинам нелегкое бремя беременности, преодолев инерцию мышления! Иначе бессмысленно строить перинатальные центры и поликлиники. В новых стенах и медицинская помощь должна отвечать современным возможностям.

Литература

1. Аргунова И.А. Клинические наблюдения за применением H₂-блокаторов рецепторов гистамина у беременных. Вестник Смоленской медицинской академии. – Смоленск: Изд. СГМА. 2003; (4): 39-41.
2. Джулай Г.С., Секарёва Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. (Методические рекомендации для врачей) / Под ред. В.В. Чернина. – Тверь – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. – 47 с.
3. Елохина Т.Б., Тюпонник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. Лечащий врач. 2009; (4): 1-4.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е издание, перераб. и доп. – 2009. – 1056 с.
5. Лекарственные средства / Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 800 с.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Данилевская Н.Н. Ингибиторы протонной помпы: кроется ли опасность при длительной терапии? Лечебное дело. 2011; (2): 16-22.
7. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008; (3): 20-24.
8. Перспективы применения урсодезоксихолевой кислоты. По итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели. Медицинская газета «Здоровье Украины». 2008 Ноябрь; (19/1): 42-43.
9. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 17.01.2014) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». 14.12.2014. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=160715>
10. Регистр лекарственных средств России, РЛС Доктор: Акушерство и гинекология. 17-й вып. / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: ВЕДАНТА, 2013. – 672 с.
11. Самсонов А.А., Одинцова А.Н. Антацидные препараты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский медицинский журнал. 2012; (35): 1697-1701.
12. American College of Gastroenterology. Pregnancy in Gastrointestinal Disorders. Monograph. – 78p. 1.12.2014. URL: <http://gastro.ucsd.edu/fellowship/documents/PregnancyMonograph.pdf>
13. Briggs 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. – P. 1476.
14. Jones R., Junghard O., Dent J. et al. Development of the Gerd-Q, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009; 30: 1030-38.
15. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 308-328.
16. Larson J.D., Patatanian E., Miner P.B. Jr. et al. Double-blind placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet. Gynecol. 1997; 90(1): 83-87.

17. 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): 912-23.
18. Lundell L. *Clinician's guide to the management of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease* / London: Science Press, 1998. – 54 p.
19. Pasternak B., Hiviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2114-2123.
20. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003; 32: 235-261.
21. Richter Scale/Acid Test // ACG «Understanding GERD». 10.12.2014.
URL: <http://www.gastroscan.ru/patient/tips/236/4312>
22. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 249-56.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ: П N015479/01, дата регистрации 26.09.2008, дата перерегистрации 24.09.2015.
24. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm> (по состоянию на 01.09.2015).
25. Отчет в РЗН
26. IMS/Pharmexpert MAT Dec 2014, суммарно по всем странам, где продается Омез®.