

Н.В. Драгомирецька, М.В. Калініченко, Г.М. Іжа, І.Б. Заболотна
ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса

Сучасний підхід до фармакотерапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у вагітних

На сьогодні гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — одна з найчастіших патологій у структурі кислото залежних захворювань органів травлення в різних триместрах вагітності. Значне зниження якості життя вагітних, тривале медикаментозне лікування, яке призводить до різних побічних реакцій зумовлюють актуальність цієї проблеми. У зв'язку із цим для симптоматичного лікування при печії у вагітних раціональним вибором є препарат Гавіскон® Форте, який містить альгінат натрію, що має адсорбуючу дію. Відсутність системного впливу та сприятливий профіль безпеки дозволяють застосовувати Гавіскон® Форте у період вагітності та годування грудьми.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, печія, вагітність, Гавіскон® Форте.

Вступ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — одне з найбільш поширених захворювань органів травлення серед кислото залежних хвороб. Захворюваність на ГЕРХ у світі становить 5 на 1 тис. осіб на рік. У розвинених країнах Європи та США на печію, що виникає періодично, скаржаться до 20–40% дорослого населення (Скрипник І.М., Маслово Г.С., 2010), причому тенденція до зростання кількості випадків ГЕРХ постійно збільшується. Значне зниження якості життя пацієнтів, значна загроза ускладнень цього захворювання (стриктура і кровотеча зі стравоходу, стравохід Баррета, аденокарцинома стравоходу) і тривале медикаментозне лікування з розвитком різних побічних реакцій зумовлюють актуальність цієї проблеми.

Вагітність не є винятком із глобальної статистики поширення ГЕРХ, симптоми якої можуть проявитися в будь-який триместр. За даними різних авторів, печію у вагітних найчастіше (22–55%) відзначають у I триместр, дещо рідше (39–40%) — у II, у III спостерігають великий розкид даних — 8–72% випадків (Marrero J.M. et al., 1992; Olans L.B., Wolf J.L., 1994). За даними J.M. Marrero та співавторів (1992), печію до вагітності відзначали лише 14% вагітних з наростанням її до кінця періоду вагітності.

Високе поширення печії у вагітних змушує багатьох гінекологів ставитися до неї як до звичайного явища і не звертати особливого уваги, хоча печія — одна з ознак ГЕРХ і потребує відповідного обстеження та лікування (Naumann C.R. et al., 2012).

Одним із значущих предикторів печії є підвищення гестаційного віку матері, який обернено корелює з виникненням печії. Вважають, що підвищення індексу маси тіла, національність не чинять особливого впливу на прояв печії, хоча, згідно з деякими даними, індекс маси тіла в загальній популяції прямо корелює з появою печії та її інтенсивністю (El-Serag H.B. et al., 2005).

Головною причиною печії у період вагітності є гормональні та фізичні зміни в організмі, які призводять до цілої низки інших змін. Так, збільшення матки викликає підвищення внутрішньочеревного тиску і тиску в шлунку, змінює звичайне розміщення органів черевної порожнини, зокрема шлунок зміщується до діафрагми, спричинюючи порушення функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС), підвищується можливість пролабування кардіальної ділянки шлунка через стравохідний отвір діафрагми з формуванням грижі в цьому отворі, що призводить до затримки евакуації кислого рефлюктата зі шлунка. До цього можуть приєднатися також прояви копростаза, які посилюють порушення евакуації зі шлунка. Серед гормональних причин слід зазначити дію прогестерону, який розслаблює гладкі м'язи в усьому організмі, що необхідно для зниження тону мати з плодом, що знаходиться в ній. Але, крім мати, знижується тонус НСС. Частіше це відбувається до 36-го тижня вагітності, коли відзначають

максимальну кількість епізодів і тривалість печії, а відновлення тону НСС відбувається після пологів.

Зі зростанням плода матка збільшується в розмірах, здавлює кишечник і діафрагму, створюючи додаткові труднощі для своєчасного випорожнення вмісту шлунка, кишечнику та нормального функціонування НСС.

Під впливом гестагенів — стероїдних жіночих статевих гормонів, що виробляються переважно жовтим тілом яєчників, відбувається не лише зниження збудливості й тону мати в період вагітності, але й водночас знижується тонус гладких м'язів кишечнику, відбувається порушення чутливості хеморецепторів кишечнику до серотоніну та гістаміну. Усе це знижує перистальтику кишечнику, потенціює розвиток запорів, а також спричиняє порушення кишкової мікробіоти (Richter J.E., 2011).

У післяпологовий період ці симптоми далеко не в усіх жінок зникають безслідно. Встановлено, що 19,7% жінок, у яких відзначали печію в період вагітності, повідомляли про те, що вона зберіглася в них і після пологів (Naumann C.R. et al., 2012). Збільшення маси тіла у період вагітності також є фактором ризику виникнення симптомів ГЕРХ через рік після пологів (Rey E. et al., 2007).

Печію, безумовно, вважають одним з найхарактерніших симптомів ГЕРХ. У основу механізму її розвитку покладено патологічний гастроезофагеальний рефлюкс, що становить високу частоту і/або тривалість епізодів закидання агресивного вмісту шлунка в стравохід. Це спричинюється порушенням функції НСС (неспроможність замикального механізму кардії), зумовленим перш за все первинним зниженням тиску в НСС, збільшенням кількості епізодів минутих розслаблень НСС через повну або часткову деструктуризацію НСС при грижі стравохідного отвору діафрагми.

Діагноз ГЕРХ у період вагітності для більшості пацієнток ґрунтується на провідних симптомах цього захворювання. Езофагофіброгастродуоденоскопія з рН-метрією — метод вибору для пацієнток при неефективному або ускладненому перебігу ГЕРХ. Нерідко необхідним є амбулаторний добовий моніторинг рН, який потрібно проводити після закінчення I триместру вагітності (Katz P.O. et al., 2013).

Для усунення печії вагітним перш за все рекомендована модифікація способу життя та харчування. Пропонується дробний прийом їжі (4–6 разів на добу) невеликими порціями з виключенням із раціону кислих фруктів, міцних бульйонів, жирних і смажених страв, що спричиняють підвищення кислотопродукуючої функції шлунка, порушення жовчоутворення та обміну ліпідів. Після прийому їжі рекомендується не лягати, не нахилитися, спати з припіднятою головою. Протягом усього періоду вагітності показаний внутрішній прийом гідрокарбонатних негазованих мінеральних вод («Поляна Квасова», «Лужанська», «Шаянська» тощо).

Основа фармакотерапії ГЕРХ — застосування антисекреторних препаратів. Найсучаснішими та ефективними на сьогодні,

згідно з Генвальським консенсусом (Dent J. et al., 1999), є інгібітори протонної помпи (ІПП), які призначають у стандартних дозах.

Печія у 47% вагітних часто змушує їх застосовувати лікарські засоби без рекомендацій лікаря (Naumann C.R. et al., 2012). Проте більшість антисекреторних препаратів, застосовуваних при ГЕРХ, проникають через гематоплацентарний бар'єр і можуть бути потенційно небезпечними для плода.

Критерієм можливості застосування ліків у період вагітності є рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA), згідно з якими препарати для вагітних поділені на категорії ризику (табл. 1). Таким чином, у кожного класу препаратів існують особливості, які слід враховувати під час застосування в період вагітності (табл. 2).

Часто як препарати першої лінії в період вагітності застосовують антациди, що включають алюміній, кальцій або магній. Проте лікарські засоби, що містять кальцій, у високих дозах можуть викликати молочно-основний синдром, а ті, до складу яких входить алюміній, виявляють потенційний нейротоксичний ефект при застосуванні у високих дозах (Servey J., Chang J., 2014). Крім того, застосування антацидів зумовлює швидкий, але короточасний ефект і може супроводжуватися розвитком низки негативних симптомів. Зокрема, можливе підвищення рівня алюмінію в плазмі крові та сечі у людей з нормальною функцією нирок, хоча раніше вважали, що вони не всмоктуються при прийомі всередину (Berthon G., 2002). При взаємодії гідроксиду алюмінію, що входить до складу антацидів, з кислотою у шлунку може всмоктуватися 17–30% алюмінію хлориду, що утворюється (Kaehny W.D. et al., 1977).

Селективні блокатори H₂-рецепторів гістаміну застосовують в усіх триместрах вагітності без тератогенних ефектів. У метааналізі S.K. Gill та співавторів (2009b), який включав 2398 жінок, що приймали блокатори H₂-рецепторів гістаміну, відносний ризик вроджених вад розвитку становив 1,14.

ІПП недавно стали доступними без рецепта, хоча побоювання щодо потенційної тератогенності омепразолу висловлювали

давно, але результати численних великих когортних досліджень продемонстрували його безпеку у разі застосування до зачаття та у І триместр вагітності (Majithia R., Johnson D.A., 2012; Servey J., Chang J., 2014). У метааналізі за участю 1530 немовлят, які зазнали впливу ІПП, відносний ризик вроджених вад становив 1,12 в цілому і 1,17 — для омепразолу, при цьому підвищеного ризику передчасних пологів або спонтанних абортів не відзначено (Gill S.K. et al., 2009a). В іншому дослідженні при застосуванні ІПП в І триместр вагітності (n=5082) відносний ризик вроджених вад становив 1,10 (Pasternak B., Hviid A., 2010).

Загалом ІПП та блокатори H₂-рецепторів гістаміну вважають безпечними в період вагітності (Pasternak B., Hviid A., 2010). Однак, згідно з рекомендаціями FDA, застосування ІПП і особливо прокінетиків необхідно здійснювати за суворими показаннями і під постійним контролем, у тому числі у зв'язку з небезпекою розвитку побічних ефектів. Застосування блокаторів H₂-рецепторів гістаміну супроводжується розвитком синдрому відміни, а застосування ІПП — синдрому надмірного бактеріального росту внаслідок різкого зниження бактерицидності шлункового соку, зворотного підвищення секреції соляної кислоти внаслідок підвищення концентрації у крові гормону гастрину за принципом зворотного біологічного зв'язку (Успенский Ю.П. и соавт., 2009), порушення засвоєння кальцію, необхідного для формування кісткової тканини плода.

У зв'язку із цим для симптоматичного лікування печії у вагітних раціональним вибором є препарат, який не всмоктується і не чинить системної дії. Таким препаратом є Гавіскон® Форте, який містить альбінат натрію, що виявляє адсорбуючу і оболочуючу дію. Препарат швидко реагує зі шлунковою кислотою, утворюючи масу з гелю альгінової кислоти, яка має майже нейтральне значення рН і покриває поверхню вмісту шлунка, ефективно запобігаючи проявам рефлюксу. Крім того, шар гелю, що знаходиться на верхній шлункової вмісту, проникає у стравохід і запобігає його подразненню соляною кислотою, яка знаходиться в проксимальній ділянці шлунка, у якій значення рН досягають 1,6. Механізм дії лікарського засобу — фізичний і не залежить від всмоктування в системний кровотік.

Таблиця 1. Категоризація препаратів відносно ризику застосування у вагітних, згідно з рекомендаціями FDA

Категорія	Визначення
A	Контрольовані дослідження за участю вагітних не продемонстрували ризику для плода в І триместр, не було доказів ризику і в більш пізніх триместрах, імовірність шкоди для плода віддалена
B	Випробування за участю тварин не продемонстрували ризику для плода, але немає ніяких контрольованих досліджень за участю вагітних. Випробування за участю тварин показали негативний ефект (крім зниження ефективності), але він не підтверджений у контрольованих дослідженнях у жінок в І триместр (і немає доказів ризику в пізніших триместрах)
C	Випробування за участю тварин свідчать про несприятливий вплив на плід (тератогенний або ембріодисгенний тощо). Немає ніяких контрольованих досліджень у жінок або дослідження у жінок і випробування за участю тварин недоступні. Препарат цієї категорії слід застосовувати лише в тому разі, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода
D	Існують докази ризику для плода у людини. Застосування у вагітних може бути прийнятним, незважаючи на ризик (наприклад якщо препарат необхідний у ситуації, яка загрожує життю, або для лікування за наявності серйозного захворювання, або безпечні препарати не застосовувані чи неефективні)
X	Випробування за участю тварин або дослідження за участю людей виявили аномалії плода чи є докази ризику розвитку плода, заснованого на людському досвіді, або того й іншого, і ризик застосування препарату у вагітних явно перевищує можливий позитивний результат. Препарат протипоказаний вагітним або жінкам, які можуть завагітніти

Таблиця 2. Препарати, які застосовують для усунення печії, що категоризуються FDA

Препарати (міжнародна непатентована назва)	Фармакотерапевтична група	Категорія ризику для вагітних*	Проникнення через гематоплацентарний бар'єр	Можливість застосування в період вагітності
Cimetidine	Селективні антагоністи H ₂ -рецепторів гістаміну	B	Так	Слабка антиандрогенна дія, яку відзначають лише у тварин
Famotidine	Селективні антагоністи H ₂ -рецепторів гістаміну	B	Так	Дані щодо безпеки у людей обмежені
Nizatidine	Селективні антагоністи H ₂ -рецепторів гістаміну	B	Так	Дані щодо безпеки у людей обмежені
Ranitidine	Селективні антагоністи H ₂ -рецепторів гістаміну	B	Так	Препарат вибору для тривалого застосування, на відміну від циметидину
Omeprazole	ІПП	C**	Так	Безпечний для людей у період вагітності
Aluminium hydroxide	Антациди	Немає даних	Немає даних	Безпечний для людей у період вагітності. Є ризик нейротоксичності при застосуванні у високих дозах
Calcium carbonate	Антациди	Немає даних	Так	Препарат вибору, ризик виникнення молочно-основного синдрому при застосуванні у високих дозах
Magnesium hydroxide, magnesium carbonate	Антациди	Немає даних	Немає даних	Безпечний у період вагітності. Магній може стати причиною токсикозу на пізніх термінах вагітності, але цей ризик не стосується безрецептурних препаратів

*На основі категоризації ризиків для вагітних, згідно з табл. 1. та іншими джерелами; **ІПП відносять до категорії B згідно з даними FDA (включаючи езомепразол, рабепразол, пантопразол), на основі результатів дослідження за участю тварин, які свідчать про відсутність ризику для плода, дані щодо ризику у людей обмежені.

Згідно з інструкцією для медичного застосування, Гавіскон® Форте можна застосовувати в період вагітності та годування грудьми. Препарат не впливає на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого (Компендіум — лікарственні препарати, 2018).

Ефективність препарату Гавіскон® Форте підтверджена в низці досліджень, проведених за участю вагітних. Так, у відкритому мультицентровому дослідженні за участю 150 вагітних із печією у термін <38 тиж виявлено, що застосування цього препарату протягом 4 тиж сприяє згасанню зазначених симптомів у 90% жінок (Lindow S.W. et al., 2003). У роботі інших авторів показано, що застосування препарату Гавіскон® Форте у 50 вагітних протягом 1 міс сприяло достовірному зниженню частоти, тривалості та інтенсивності симптомів ГЕРХ у 98% жінок. Препарат мав хорошу переносимість (Uzan M. et al., 1988).

Відсутність системної дії та сприятливий профіль безпеки (компоненти препарату не всмоктуються і не потрапляють у системний кровотік) дозволяють застосовувати Гавіскон® Форте у вагітних та жінок, які годують грудьми.

Висновки

1. Скарги на печію у вагітних потребують пильної уваги з боку лікаря для своєчасної діагностики ГЕРХ з метою не лише усунення цього симптому, що знижує якість життя, але й для запобігання розвитку ГЕРХ та її ускладнень як в період вагітності, так і після її завершення.

2. Механізм розвитку гастроєзофагеального рефлюксу у вагітних зумовлений низкою гормональних і фізичних змін в організмі жінки протягом усього періоду вагітності.

3. Особливістю фармакотерапії ГЕРХ у вагітних є застосування препарату Гавіскон® Форте, що містить альгінат натрію, який ефективно запобігає проявам рефлюксу, є безпечним і може бути застосований впродовж усього періоду вагітності та годування грудьми.

Список використаної літератури

Компендіум — лікарственні препарати (2018) ГАВИСКОН (GAVISCON®) (<https://compendium.com.ua/info/170935/gaviskon/>).

Скрипник І.М., Маслова Г.С. (2010) Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба і вагітність. Нов. мед. фармац., 323 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/12451>).

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. (2009) Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГК (Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии), 2: 79–84.

Berthon G. (2002) Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity. Coord. Chem. Rev., 228(2): 319–341.

Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. (1999) An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. Gut, 44 (Suppl. 2): S1–S16.

El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. (2005) Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. Am. J. Gastroenterol., 100(6): 1243–1250.

Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. (2009a) The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol., 104(6): 1541–1545.

Gill S.K., O'Brien L., Koren G. (2009b) The safety of histamine 2 (H₂) blockers in pregnancy: a meta-analysis. Dig. Dis. Sci., 54(9): 1835–1838.

Kaehny W.D., Hegg A.P., Alfrey A.C. (1977) Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N. Engl. J. Med., 296(24): 1389–1390.

Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. (2013) Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol., 108(3): 308–328.

Lindow S.W., Regnall P., Sykes J., Little S. (2003) An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. Int. J. Clin. Pract., 57(3): 175–179.

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

Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S. et al. (1992) Determinants of pregnancy heartburn. Br. J. Obstet. Gynaecol., 99(9): 731–734.

Naumann C.R., Zelig C., Napolitano P.G., Ko C.W. (2012) Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med., 25(8): 1488–1493.

Olans L.B., Wolf J.L. (1994) Gastroesophageal reflux in pregnancy. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am., 4(4): 699–712.

Pasternak B., Hviid A. (2010) Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N. Engl. J. Med., 363(22): 2114–2123.

Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraz M.A. et al. (2007) Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. Am. J. Gastroenterol., 102(11): 2395–2400.

Richter J.E. (2011) Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. In: Pregnancy in Gastrointestinal disorders. American college of Gastroenterology, 18–25 pp.

Servey J., Chang J. (2014) Over-the-Counter Medications in Pregnancy. Am. Fam. Physician, 90(8): 548–555.

Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C. (1988) Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 83(7–9): 569–572.

Современный подход к фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных

Н.В. Драгомирецкая, Н.В. Калиниченко, А.Н. Ижа, И.Б. Заболотная

Резюме. На сегодня гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — одна из наиболее частых патологий в структуре кислотозависимых заболеваний органов пищеварения в разных триместрах беременности. Значительное снижение качества жизни беременных, длительное медикаментозное лечение, которое приводит к различным побочным реакциям, обуславливают актуальность данной проблемы. В этой связи для симптоматического лечения при изжоге у беременных рациональным выбором является препарат Гавискон® Форте, в котором содержится альгінат натрия, оказывающий адсорбирующее и обволакивающее действие. Отсутствие системного влияния и благоприятный профиль безопасности позволяют применять препарат Гавискон® Форте у беременных и кормящих грудью.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, беременность, Гавискон® Форте.

Modern approach to pharmacotherapy of gastroesophageal reflux disease in pregnant women

N.V. Dragomiretskaya, M.V. Kalinichenko, G.M. Izza, I.B. Zabolotna

Summary. Gastroesophageal reflux disease is one of the most frequent pathologies in the structure of acid-dependent diseases of the digestive system in different trimesters of pregnancy. A significant decrease in the quality of life of pregnant women, prolonged drug treatment, which leads to various adverse reactions, cause the urgency of this problem. In this regard, for symptomatic treatment of heartburn in pregnant women, the rational choice is Gaviscon® Forte, which contains sodium alginate, which has an adsorbent and enveloping effect. The lack of systemic action and a favorable safety profile allow the use of the Gaviscon® Forte in pregnant and lactating women.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, pregnancy, Gaviscon® Forte.

Адреса для листування:

Драгомирецка Наталія Володимирівна
65014, Одеса, пров. Лермонтовський, 6
ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
відділ медичної реабілітації

Одержано 09.08.2018