



Ю.В. Давыдова, Л.М. Булик

ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
АМН Украины", Киев

Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, лечение, пантопризол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) признана отдельной нозологической единицей еще в середине 1930-х. Это одно из наиболее распространенных хронических кислотозависимых заболеваний пищеварительного канала, которое возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и в 25–50 % случаев требует применения кислото-снижающих препаратов в течение всей жизни. Среди гастроэнтерологических заболеваний ГЭРБ занимает особое положение, что связано с ее высокой распространенностью, четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира, частым рецидивированием и существенным влиянием на качество жизни пациентов, трудностями диагностики и сложностью лечения [1, 2, 9].

Начало третьего тысячелетия характеризуется бурным ростом заболеваемости ГЭРБ, что позволяет рассматривать ее как своеобразную проблему. Считается, что это может быть связано с высокой распространенностью такого фактора риска, как ожирение, а также с малоподвижным образом жизни и изменением состава пищи.

Одной из самых распространенных жалоб при беременности является изжога. Она наблюдается у примерно 30–50 % беременных, но необходимо помнить, что нередко изжога бывает следствием обострения ГЭРБ [3, 5, 8].

Влияние беременности на пищеварительный канал сводится к уменьшению перистальтики кишечника вследствие снижения чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину, гистамину, уменьшению тонуса гладких мышц кишеч-

ника на фоне действия гормонов гестации. Кроме того, наблюдаются увеличение внутрибрюшного давления и дискоординация активности толстой и прямой кишок на фоне давления растущей матки, увеличение провоспалительного потенциала мезенхимальных тканей и обострение воспалительных заболеваний органов пищеварения (гастрит, панкреатит, холецистит, аноректальная патология, дисбиоз кишечника и др.), дисфункция кишечника и прямой кишки вследствие замедления кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровия геморроидальных вен [4, 6, 10].

Пищеварительный канал принимает участие в регуляции водно-электролитного обмена и детоксикации, концентрации магния, железа, натрия и кальция. При сокращении водного рациона, отсутствии в рационе осмотически активных веществ и растительной клетчатки параметры стула и дефекации изменяются. Гормоны гестации в большинстве случаев нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной. Отмечается тенденция к избыточному бактериальному росту в глотке и кишечнике, развитию кислой и бродильной диспепсии.

Кислое содержимое, забрасываемое в пищевод, последовательно может попасть в глотку, которая, в свою очередь, является местом, где пересекаются дыхательные пути с пищеварительным каналом. Благодаря особенностям строения гортани и сложным механизмам нервной регуляции у здоровых людей при глотании пища не попадает в дыхательные пути. Но в случае рефлюкса эти механизмы могут не срабатывать, особенно в момент сна. Кислота таким образом может прони-

коть послідовально в гортань, трахею, бронхи, викликаючи там подразнення і відповідно симптоми — осиплість голосу (рефлюкс-ларингіт), бронхоспазм, абсолютно ідентичний такому при бронхіальній астмі, кашель, який стається хронічним і не піддається ніякому ліченню, крім протирефлюксного [12–14].

Збільшення вязкості жолчі прыводзіць да быстрой дэкомпенсацыі гідроліза жырив у выпадку епіцэлія перагружкі і развіццю кішечнага дыспепсіі. У бярэмнага змяняецца бар'ерна-імуналагічная функцыя епіцэлія кішечнага каналу. Змяншаецца секрэцыя солянага кіслоты і звылічваецца выдзеленне муцына ў жудку. Нарухаецца раўнавага біацэнозаў поласці рта, тонкага і толстага кішчак. Звылічваецца праніцаемасць епіцэлія тонкага і толстага кішчак, у звязі з чым зростае рыск перамяшчэння токсінаў і патогенаў у жідкія сродкі арганізма. Праісходзіць дэстабілізацыя імуналагічнага статусу жудку і кішечніка [1, 7].

Па даным Marchland, у большасці бярэмнага першыя сімптомы ГЭРБ з'яўляюцца пасля 5 мес гестацыі [6, 8, 12]. Пры абследаванні 607 бярэмнага J.M. Maggiero адзначыў, што перавада сімптомацікі і ступені выражэннасці ізжога пругрэсіўна нарастае з развіццём гестацыі: у першым трыместры — 22 %, у другім — 39 %, у трэцім — 72 % [9].

R. Nagler і H.M. Spiro выполнілі эзофагеальную манометрыю ў 20 жанчын з ізжогай і ў 19 — без сімптомаў. Пры гэтым яны абнарузылі гіпатонію ніжняга эзофагеальнага сфінктэра (НЭС) ў 55 % жанчын з першай групы і ў 20 % — з другой. Па іх даным, ціск у НЭС пругрэсіўна змяншаецца з развіццём бярэмнасці, вяртаецца ў нарму пасля родаў, прычынага зніжэння ціску лічыцца павышэнне ўзрўня палавых гармонаў — эстрагенаў і пругестэраона [11].

У апошнія гады адзначань сурэсэсны пругрэс у дыягнастыцы і лічэнні ГЭРБ. Шырокае іспользаванне ў клінічнага практыцы новых лікарствяных прэпаратаў (блукаторы H_2 -рэцэптораў, інгібітары пратоннага пмпы, прукінецікі) сурэсэсны звылічыла възможнасці лічэння дажэ цяжэлых форм ГЭРБ. Цэль лічэбных мэропрыяціяў пры ГЭРБ: махімальнае усільненне фактараў заціты ад рефлюкса, аслабленне агрэсіўнага кіслотна-пепцічнага фактара [4, 14]. У выпадках выражэннага ізжога, п'яўлення другіх сімптомаў ГЭРБ неабходна абсудзіць з паціенткага ўсе палажыцельныя і възможныя атрыцательныя староны мэдыкамэнтознага лічэння.

У гастрэнтэралагіі пры ГЭРБ іспользуюць інгібітары пратоннага пмпы, блукаторы

H_2 -рэцэптораў гістаміна, антациды, якія абеспечываюць эфэктывны кантрал над кіслотнаабразаваннем. Першыя дзве групы лікарствяных сурэсэств въздзействуюць на разлічныя аддэлы паріетальнага клітка, падаўляюць вырабтку солянага кіслоты. Антациды дзействуюць на ўжэ выдзелівшуюся ў просвет жудку кіслоту, нэйтралізуя яе, адсорбіруюць пепсін і жолчныя кіслоты, а такжэ многія з іх абладаюць цытозацітным дзействам.

Следует адзначыць, што прэпараты, іспользаваныя для лічэння ГЭРБ, не тэстраваліся з прымененнем рандомізаваных кантраліруемых іспаледаванняў у бярэмнага (па эцічным саабражэнням), а большасць рэкамэндаціяў па іх прымененню асновываецца на апісаннях выпадкаў лічэння і когортных іспаледаваннях, праводзівшыхся фармацэвіцэскімі кампаніяма, ці рэкамэндаціяма Food and Drug Administration (США) [2, 5, 9].

FDA раздэліла сагласна ступені бэзапаснасці ўсе лікарства, прыменямыя ў перыяд бярэмнасці, на пяць катэгорыяў — А, В, С, D і X, асновываючы на іх сістэмнага дасупнасці і всасываемасці, а такжэ саабшчэннях аб врождэнных уродствах у чалавэка і жывотных. Па даным FDA, блукаторы H_2 -рэцэптораў гістаміна (ранітідін, фамотідін) і інгібітары пратоннага насоса (пантопразол, ланзапразол) былі атнесены да катэгорыі В («лікарства, якія прынімалі абганічэнае кілчэства бярэмнага і жанчын дэтороднага възраста бэз якіх-ліба даказатэльнасці іх възліяння на частоту врождэнных аномаліяў ці поврждэаючага дзейства на плод»). Пры гэтым у іспаледаваннях на жывотных не выявлэно павышэння частаты поврждэнага плода ці такія рэзултыаты палучэны, но даказатэльнасці възамасці палучэнных рэзултыатаў з прымененнем прэпарата не выявлэно [10, 12].

Інгібітары пратоннага пмпы (ІПП) у іспаледаваннях на жывотных (кролікі і крысы) не выявлілі змяненіяў фэргільнасці і тэратогэннасці пры прэвышэнні ў 16–18 раз «чалавэцкага» дозы (Schardein і саавт., 1990; Briggs саавт., 1998). Усе інгібітары пратоннага пмпы бэлае эфэктывны, чэм блукаторы H_2R ці плацэба, з змяншэннем сімптомацікі ў 70–80 % паціенткаў чэрэз 2–4 нед лічэння [1, 4, 7, 13, 14].

Рэкамэндаціі па лічэнню ГЭРБ ў врэмя бярэмнасці (штат Арызона)

1-й этап

- Не ляжэць пасля еды.
- Ісклүчыць із раціона шаклад, лук, перец, лімона, памідоры, астрыя блүда.
- Падняць галавнай канец краваты.

- Принимать антациды, не принимать препараты, содержащие натрия гидрокарбонат.

*2-й этап**Если лечение неэффективно:*

- Антациды.
- Антагонисты H₂R.

*3-й этап**В случае выраженной симптоматики, значительного ухудшения качества жизни, отсутствия эффекта от лечения рекомендовано:*

- Ингибиторы протонной помпы (пантопразол).

Наши рекомендации также предусматривают изменение диеты и стиля жизни:

- Принимать пищу 5–6 раз в сутки и небольшими порциями.
- В рацион включать продукты, обладающие щелочными свойствами (творог, яйца всмятку, омлеты паровые, отварное нежирное мясо, сливочное и растительные масло).
- Овощи употреблять отварными, дополнительно протирать, готовить пюре.
- Фрукты (яблоки) запекать.
- Включать в рацион продукты, препятствующие запорам (свекла, чернослив).
- Совершенно исключить из рациона копченую колбасу, кетчуп, майонез, жирные мясо и рыбу,

острые приправы, кислые фрукты, ягоды, овощи с грубой клетчаткой (белокочанная капуста, лук репчатый), напитки (чай, кофе) употреблять не горячими.

- Последний прием пищи должен быть за 3 ч до сна.
- После еды не следует ложиться в течение 30–40 мин.
- Спать на кровати с приподнятым на 15–20 см головным концом.
- Одежда не должна быть сдавливающей.

При неэффективности таких мер беременным с проявлениями ГЭРБ назначали антациды. У 40 женщин во второй триместр беременности с выраженной симптоматикой ГЭРБ, значительным нарушением качества жизни, отчетливой рефрактерностью к лечению назначали «Пульцет» по 1 таблетке (40 мг) в 1 сут до или во время еды, не разжевывая и запивая жидкостью, в течение 14 сут.

Оценка эффективности представлена в табл. 1. Необходимо отметить высокую эффективность препарата.

Оценка переносимости представлена в табл. 2. По критериям переносимости, у 90 % женщин отмечена хорошая переносимость «Пульцета».

Динамика лечения представлена в табл. 3.

Таблица 1. Эффективность применения «Пульцета» у женщин с ГЭРБ

Препарат эффективен у 38 (95 %) пациенток	На 14-е сутки: купирование или значительное уменьшение выраженности изжоги, болевого и диспепсического синдрома. После окончания курса лечения: состояние клинической ремиссии, нормализация данных лабораторных и инструментальных методов исследования
Препарат неэффективен (сохранение диспепсического синдрома) у 2 (5 %) пациенток	На 14-е сутки: незначительная динамика выраженности изжоги, болевого и диспепсического синдрома. После окончания курса лечения изжога не исчезла

Таблица 2. Переносимость «Пульцета» при лечении ГЭРБ

Хорошая у 36 (90 %) пациенток	При объективном осмотре в динамике не выявлено каких-либо патологических изменений или клинически значимых отклонений. Данные лабораторного исследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы. Побочных реакций не отмечено
Удовлетворительная у 4 (10 %) пациенток	При объективном осмотре в динамике выявляют незначительные изменения преходящего характера, которые не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного исследования незначительно отклоняются от пределов нормы, и/или наблюдаются незначительные побочные реакции, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата
Неудовлетворительная не отмечена ни в одном случае	При объективном осмотре в динамике выявляют патологические изменения, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного исследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость в дополнительном обследовании и интерпретации данных, и/или наблюдается нежелательная побочная реакция, в значительной степени влияющая на состояние больного и требующая отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Таблиця 3. Динаміка лікування препаратом «Пульцет» у жінок з ГЭРБ

Симптом	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Боль в надчревній області	40/100	12/30	0
Изжога	40/100	14/35	0
Отрыжка	16/40	4/10	1/5
Тошнота	20/50	6/15	0
Рвота	8/20	0	0
Нарушення апетиту	40/100	24/60	1/5
Нарушення стула	12/30	2/5	0

Список літератури

1. Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy // PMID: 17889808 [PubMed — indexed for Medline].
2. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy.— American Gastroenterological Association Institute — Medical Specialty Society, 2006.— NGC:005090.
3. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2007.— Sept., 5 (9).— P. 1035—1039.
4. Brigg G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.— Baltimore: Williams and Wilkins, 2002.
5. Dowswell T., Neilson J.P. Interventions for heartburn in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev.— 2008.— Oct 8.— CD007065.
6. Fill Malfertheiner S., Malfertheiner M.V., Monkemuller K. et al. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey // Digestion.— 2009.— 79 (2).— P. 115—120.
7. Keller J., Frederking D., Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy // PMID: 18670442 [PubMed — indexed for Medline].

Итак, к концу лікування у всіх 40 жінок удалося добитися исчезновения більшості симптомів ГЭРБ.

Выводи

ГЭРБ наблюдається у 30—50 % вагітних.

Нужно пам'ятати про високий ризик аспірації у вагітних з ГЭРБ в час родов при проведенні анестезії.

«Пульцет» в дозуванні 40 мг 1 раз в сутки високоєфективний при ГЭРБ.

При використанні «Пульцета» не виявлено акушерських або перинатальних ускладнень.

8. 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.
9. Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S. et al. Determinants of pregnancy heartburn // Br. J. Obstet. Gynaecol.— 2002.— 99.— P. 731—734.
10. Marshall J.K., Thomason A.B.R., Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation // Can. J. Gastroenterol.— 1998.— 12.— P. 225—227.
11. Nagler R., Spiro H.M. Heartburn in late pregnancy: manometric studies of esophageal motor function // J. Clin. Invest.— 1991.— 40.— P. 954—970.
12. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study // Gastroenterol.— 2008.— 135 (3).— P. 1003—1005.
13. Richter J.E. The Management of Heartburn in Pregnancy // Alimentary Pharmacology & Therapeutics.— 2005 [databases PubMed and Medline].
14. Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M. et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England // Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1998.— 105.— P. 882—889.

Ю.В. Давидова, Л.М. Булик

Сучасні підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби під час вагітності

У статті наведено дані про підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби під час вагітності. Проаналізовано ефективність лікування згаданої патології пантопразолом.

Yu.V. Davydova, L.M. Bulyk

Modern approaches for the treatment of gastroesophageal reflux disease in pregnancy

The article presents the modern data concerning the approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease at pregnancy. Efficacy of pantoprazole treatment of this pathology has been analyzed.

Контактна інформація

Давидова Юлія Володимирівна, д. мед. н., зав. акушерським відділенням
м. Київ, вул. Мануїльського, 8
Тел. (044) 483-16-70

Стаття надійшла до редакції 11 серпня 2009 р.