

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТОШНОТЕ (РВОТЕ) И КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова
E-mail: eushk@yandex.ru

Приводятся данные о безопасности во время беременности лекарственных средств, применяемых для лечения тошноты (рвоты) и кислотозависимых заболеваний.

Ключевые слова: беременность, противорвотные средства, антациды, H₂-гистаминоблокаторы, ингибиторы протонной помпы.

У беременных жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по частоте занимают 1-е место [1]. Анатомические и физиологические изменения, происходящие во время беременности, предрасполагают к возникновению тошноты, рвоты, запора, геморроя, гастроэзофагеального рефлюкса и других желудочно-кишечных расстройств (табл. 1). Наиболее распространенные из них – утренняя тошнота (рвота), изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

К числу наиболее хорошо изученных препаратов, применяемых для лечения тошноты и рвоты во время беремен-

ности, относятся антигистаминные средства I поколения (буклизин, меклозин, дименгидринат, дифенгидрамин и гидроксизин). Их эффективность и безопасность подтверждена более чем в 20 контролируемых исследованиях и в метаанализах [3–5]. По данным одного из метаанализов, риск развития врожденных аномалий у плода в группе женщин, получавших H₁-блокаторы, был даже несколько ниже, чем у женщин, не получавших их [3]. Однако определить оптимальный режим применения H₁-блокаторов на основании результатов клинических исследований невозможно, так как в них изучались разные препараты, применяемые в разных дозах.

Во многих странах препаратом выбора во время беременности считается меклозин [6–9]. Накоплено достаточно много данных, подтверждающих безопасность для плода дименгидрината и дифенгидрамина, однако их применения следует избегать у женщин с повышенным риском преждевременных родов, так как они способны стимулировать сокращения миометрия [6]. В Канаде в качестве средства стандартной терапии тошноты и рвоты у беременных рассматривается комбинированный препарат, содержащий пиридоксин (витамин B₆) и антигистаминное средство доксиламин (по 10 мг каждого) [12]. Его эффективность подтверждена результатами двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов [5, 10, 11]. Эта комбинация рассматривалась в качестве препарата выбора и в США, однако в 1983 г. была отозвана с рынка страны в связи с подозрением на повышенный риск тератогенности. В последующих исследованиях предположение о повышенном риске тератогенности не подтвердилось, в связи с чем в апреле 2013 г. данная комбинация под торговым названием Диклегис была вновь одобрена Американской администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) специально для лечения тошноты и рвоты во время беременности [13].

В недавно опубликованном систематическом обзоре подтверждена эффективность и безопасность имбиря при утренней тошноте беременных, однако его максимальная

Таблица 1

Виды патологии ЖКТ, риск развития которых повышен во время беременности [2]

Отдел ЖКТ	Патология	Этиология
Ротоглотка	Изменения вкуса	Неизвестна
	Саливация	Неизвестна; возможно, гормональные изменения
	Гингивит	По-видимому, многофакторная, связанная с гормонально-обусловленными сосудистыми и воспалительными факторами
	Эпулис (<i>granuloma gravidarum</i>)	Местное раздражение (травма) и (или) гормональные факторы
	Кариес	Обусловленные беременностью изменения pH слюны и оральной флоры; факторами риска могут быть рацион матери и гигиена ротовой полости
Пищевод и желудок	Изжога (в предродовом периоде ее испытывают до 80% женщин), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Смещение нижнего эзофагеального сфинктера под влиянием увеличенной матки; снижение тонуса сфинктера, связанное с повышением уровня прогестерона; повышение давления в желудке вследствие механической компрессии
	Аспирация желудочного содержимого	Повышение давления в брюшной полости и расслабление нижнего пищевода сфинктера
Толстый кишечник, прямая кишка и анус	Запор и метеоризм	Гормонально-обусловленные изменения моторики тонкой и толстой кишки
	Геморрой	Повышение локального венозного давления, запор
	Недержание кала, повышенное выделение газов	Неизвестна, возможно, нейропатия n. Pudendus

безопасная доза, адекватная продолжительность применения, последствия передозировки и способность вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия остаются неизвестными [14]. Сведения о безопасности других лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения тошноты и рвоты у беременных, представлены в табл. 2.

При кислотозависимых заболеваниях в качестве препаратов 1-й линии у беременных рекомендуют антациды в жидких лекарственных формах и сукральфат [22]. Безопасность большинства антацидов, содержащих алюминий, магний или кальций, подтверждена опытом их многолетнего широкого применения в период беременности [23]. Однако использование некоторых антацидов, особенно длительное и (или) в высоких дозах, во время беременности не рекомендуется. В частности, бикарбонатсодержащие антациды потенциально опасны с точки зрения развития метаболического алкалоза у матери и плода и гиперволемии [24]. При приеме высоких доз карбоната кальция описано развитие у беременных молочно-щелочного синдрома (синдрома Бурнетта) [25–27] и гипокальциемии у плода [28]. При длительном использовании высоких доз магния трисиликата возможно развитие нефролитиаза, гипотонии, угнетения дыхания и сердечно-сосудистых нарушений у плода [24]. Магнийсодержащие антациды теоретически могут оказывать негативное влияние на

роды, поэтому их не рекомендуют использовать на поздних стадиях гестации [23]. Опасения в отношении безопасности для плода вызывает применение алюминийсодержащих антацидов и сукральфата у беременных с почечной недостаточностью [29].

Антациды нельзя применять одновременно с препаратами железа и витаминно-минеральными комплексами, так как вызываемая ими нейтрализация соляной кислоты приводит к нарушению всасывания железа. Интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 ч.

Относительно безопасным во время беременности представляется ветрогонное средство симетикон, входящее в ряд комбинированных с антацидами препаратов. Наблюдение 248 детей, подвергшихся воздействию симетикона в I триместре, выявило 14 больших врожденных аномалий по сравнению с 11 ожидаемыми на основании изучения популяционного уровня, однако разница носила недостоверный характер, и небольшое повышение риска в данном исследовании рассматривается как случайность [30]. В другом исследовании прием симетикона в сочетании с антацидом за 2 ч до планового кесарева сечения не ассоциировался с какими-либо негативными последствиями у 41 новорожденного [31]. Тем не менее предпочтение во время беременности рекомендуется отдавать антацидным препаратам, не содержащим симетикон [30].

Безопасность ЛС, применяемых для лечения тошноты и рвоты в период беременности [15]

Таблица 2

ЛС	Категория безопасности FDA	Комментарии
Метоклопрамид	<i>B</i>	В исследовании с участием 309 пациенток, получавших метоклопрамид, и 13 327 пациенток группы контроля не показано значимых различий в риске развития мальформаций у плода, низкой массы тела при рождении или преждевременных родов [16]; в другом исследовании, включавшем 175 женщин, получавших метоклопрамид, и 175, не получавших лечения, не выявлено различия в риске развития мальформаций у плода, но показан повышенный риск преждевременных родов (8,1 против 2,4%) [17]; по результатам анализа данных Шведского регистра рождений (665 572 беременные, в том числе 1166 получавших метоклопрамид, и 676 198 детей), ОШ для врожденных мальформаций, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малых для гестационного возраста размеров тела ребенка составило соответственно 0,81; 0,77; 0,86 и 0,65 [18]
Прохлорперазин	<i>C</i>	Изучался в 2 больших исследованиях, включавших 877 и 704 женщин, получавших препарат в I триместре беременности; повышения частоты больших врожденных дефектов не выявлено [19, 20]; по результатам анализа данных Шведского регистра рождений (185 женщин, получавших прохлорперазин), ОШ для врожденных мальформаций, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малых для гестационного возраста размеров тела ребенка составило соответственно 0,72; 1,31; 1,55 и 1,51 [18]
Прометазин	<i>C</i>	В исследовании, включавшем 746 беременных, получавших прометазин, не выявлено повышенного риска мальформаций у плода [19], однако в другом исследовании из 1197 новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, большие врожденные аномалии наблюдались у 61 по сравнению с ожидаемым (на основании изучения популяционного уровня) 51 случаев [20]; по результатам анализа данных Шведского регистра рождений (3012 женщин, получавших прометазин), ОШ для врожденных мальформаций, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малых для гестационного возраста размеров тела ребенка составило соответственно 0,91; 1,13; 1,21 и 1,07 [18]
Циклизин	<i>B</i>	По результатам анализа данных Шведского регистра рождений (2018 женщин, получавших циклизин), ОШ для врожденных мальформаций, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малых для гестационного возраста размеров тела ребенка составило соответственно 1,08; 1,01; 0,81 и 0,84 [18]
Меклозин (меклизин)	<i>B</i>	По результатам анализа данных Шведского регистра рождений (20 902 женщин, получавших меклозин), ОШ для врожденных мальформаций, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малых для гестационного возраста размеров тела ребенка составило соответственно 0,89; 0,85; 0,85 и 0,91 [18]
Ондансетрон	<i>B</i>	Анализ базы данных не выявил повышенной частоты больших врожденных аномалий [21]; в Шведском регистре рождений (65 женщин, получавших ондансетрон) случаи врожденных аномалий, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении при применении препарата отсутствуют, но есть данные об 1 случае малых для гестационного возраста размеров тела ребенка [18]

Примечание. Здесь и в табл. 3: категории безопасности FDA: *A* – контролируемые исследования показали отсутствие риска; *B* – нет доказательств риска у людей; *C* – риск нельзя исключить; *D* – есть определенные доказательства риска; *X* – противопоказан при беременности; ОШ – отношение шансов.

Безопасность во время беременности ЛС, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний [2, 15, 22]

ЛС	Категория риска FDA	Примечание*
Антациды и сукральфат		
Антациды, содержащие алюминий, кальций или магний	Не классифицированы	Большинство безопасны для применения во время беременности и для профилактики аспирации в родах в связи с плохой всасываемостью
Магния трисиликат	Не классифицирован	Следует избегать длительного применения в высоких дозах в связи с риском развития нефролитиаза, гипотонии, угнетения дыхания и сердечно-сосудистых нарушений у плода
Натрия бикарбонат	Не классифицирован	Не следует применять, так как может вызывать метаболический алкалоз и гиперволемию у плода и матери
Сукральфат	<i>B</i>	Тератогенные эффекты в эксперименте на животных не наблюдались; предполагают, что препарат достаточно безопасен в связи с минимальной абсорбцией
Блокаторы H₂-рецепторов		
Циметидин	<i>B</i>	Результаты проспективного контролируемого исследования свидетельствуют об эффективности и достаточной безопасности в период беременности [43]; повышения риска больших врожденных аномалий при анализе данных Мичиганского и Шведского регистров рождения не выявлено [20, 44]; при анализе 2 баз данных (Великобритания и Италия) частота мальформаций составила 4,7% при применении циметидина и 4,1% – в контрольной группе [45]
Фамотидин	<i>B</i>	Данных об использовании во время беременности у людей меньше, чем для циметидина и ранитидина; в Мичиганском регистре рождений больше врожденные аномалии наблюдались у 2 из 33 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата (ожидаемая частота 1:33) [20]
Ранитидин	<i>B</i>	Безопасность изучалась в 3 больших исследованиях; достоверной разницы с контролем в частоте больших врожденных аномалий у 560 детей, подвергшихся воздействию препарата в I триместре, не наблюдалось (4,5 против 4,3%) [20]; в проспективном когортном исследовании и при анализе базы данных не выявлено разницы с контролем в частоте живорождений и больших врожденных аномалий [46, 47], однако в последнем наблюдался повышенный риск преждевременных родов; в популяционном исследовании (3236 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ранитидина, циметидина в I триместре или омепразола) повышенного риска врожденных аномалий, преждевременных родов или внутриутробного замедления роста плода не выявлено [48]
Низатидин	<i>B</i>	Применение не рекомендуется, так как в экспериментах на животных наблюдались неблагоприятные исходы беременности
Прокинетики		
Метоклопрамид	<i>B</i>	Нет сообщений о тератогенных эффектах у животных или людей
ИПП		
Лансопризол	<i>B</i>	Тератогенных эффектов у животных не наблюдалось; данных о применении в период беременности у людей мало; в Шведском регистре рождений врожденные дефекты выявлены у 2 из 13 (15,4%) детей, подвергшихся воздействию препарата [48]; в проспективном исследовании частота врожденных дефектов составила 3,9% в группе лансопризола и 3,8% – в контроле [49]; возможно применение для профилактики аспирации в родах
Омепразол	<i>C</i>	У животных оказывал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие; имеются сообщения об аналогичных эффектах у людей, однако анализы проспективных баз данных свидетельствуют о достаточной безопасности; в Шведском регистре рождений частота мальформаций составила 3,1% у 262 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, по сравнению с 3,9% в контроле [44]; другое исследование, включавшее 955 детей из этого регистра, в том числе 863 детей, подвергшихся воздействию препарата на ранних сроках беременности, также не выявило повышенного риска врожденных аномалий (ОШ=0,82) [50]; еще в 1 эпидемиологическом исследовании частота больших врожденных аномалий составила 5,1% у 113 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, по сравнению с 3,0% в контрольной группе [51]; в 3-м исследовании, включавшем 295 новорожденных, подвергшихся воздействию препарата преимущественно в I триместре, частота больших врожденных аномалий составила 3,6% по сравнению с 3,8% в контроле [49]; в популяционном исследовании (3236 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию омепразола, ранитидина или циметидина в I триместре), повышенного риска врожденных аномалий, преждевременных родов или внутриутробного замедления роста плода не выявлено [48]; в самом большом когортном исследовании (840 968 живорожденных детей, включая 5082 подвергшихся воздействию ИПП в период между 4 нед до зачатия и концом I триместра беременности), риск развития врожденных аномалий при применении омепразола составил 2,9% по сравнению с 3,2% при применении ИПП в целом и 2,6% у детей, не подвергшихся воздействию ИПП [41]; согласно данным обзора, опубликованного TERIS (Teratogen Information System), применение омепразола во время беременности в терапевтических дозах не ассоциируется со значимым тератогенным риском; возможно применение для профилактики аспирации в родах
Рабепразол	<i>B</i>	Нет сообщений о тератогенных или других неблагоприятных эффектах у животных; данные о применении во время беременности у людей ограничены; возможно применение для профилактики аспирации во время беременности

ЛС	Категория риска FDA	Примечание*
Пантопризол	B	Данные о применении во время беременности у людей ограничены; в проспективном исследовании частота врожденных дефектов составила у 53 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, 2,1% по сравнению с 3,8% в контрольной группе [49]
Эзомепразол	B	Нет сообщений о тератогенных или других неблагоприятных эффектах у животных; данные о применении во время беременности у людей ограничены; возможно применение для профилактики аспирации в родах

Примечание. * результаты исследований последних лет (см. в тексте).

При неэффективности антацидов и сукральфата рекомендуется назначение блокаторов H_2 -рецепторов и прокинетических средств. Блокаторы H_2 -рецепторов, согласно результатам метаанализа, включавшего данные 2398 детей, внутриутробно подвергшихся воздействию препаратов этой группы, и 119 892 детей контрольной группы, представляются достаточно безопасными во время беременности [32]. Их применение не ассоциировалось с повышенным риском тератогенности, спонтанных аборт, преждевременных родов и малых для гестационного возраста размеров плода. Аналогичные результаты получены в большом когортном исследовании в Израиле, оценивавшем безопасность H_2 -блокаторов в I триместре (n=117 960, в том числе 1148 женщин, получавших H_2 -блокаторы) [33]. ОШ для врожденных аномалий по сравнению с контрольной группой составило 1,03. Также не было найдено ассоциации между применением препаратов этой группы и повышенным риском перинатальной смертности, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и низкой оценки по шкале Апгар.

Среди блокаторов H_2 -рецепторов препаратом выбора во время беременности считается ранитидин [23]. Он лучше изучен, чем фамотидин, и в отличие от циметидина не обладает антиандрогенными свойствами [34].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) рассматривают в качестве препаратов резерва для женщин с тяжелыми симптомами, не поддающимися лечению другими ЛС [23, 35]. Экспериментальные исследования и описания отдельных случаев у людей позволили предположить наличие у омепразола эмбриотоксического и фетотоксического эффектов, однако результаты исследований последних лет не подтверждают эти данные и позволяют рассматривать ИПП, включая эзомепразол, как препараты, достаточно безопасные во время беременности (табл. 3) [36–41]. В метаанализе (1530 женщин, получавших ИПП, и 133 410 женщин контрольной группы) не выявлено повышенного риска больших врожденных аномалий, спонтанных абортов, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, низкой оценки по шкале Апгар и перинатальной смертности при внутриутробном воздействии ИПП, включая омепразол [36]. Аналогичные данные получены в большом проспективном исследовании при применении препаратов этой группы как в I, так и III триместре беременности [40]. В другом недавно опубликованном исследовании показано, что ИПП как фармакологическая группа и, в частности, омепразол при использовании на ранних стадиях беременности не повышают риск развития гипоспадии у новорожденных мужского пола [38]. В шведской классификации безопасности ЛС (FASS) омепразол отнесен к категории самых безопасных препаратов (A). Преимущество омепразола перед другими ИПП – его лучшая изученность в период беременности у людей.

В большом популяционном когортном исследовании в Дании выявлена ассоциация между применением антисекреторных средств в целом (ИПП и блокаторов H_2 -рецепторов) во время беременности и повышенным риском развития бронхиальной астмы у детей [42]. Связан ли этот риск с «групповым» эффектом препаратов этой группы или с заболеванием матери, для лечения которого они применялись, объяснить не удалось.

Проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии рекомендуют отсрочить до окончания периода грудного вскармливания, хотя в последние годы с учетом значения, которое придают *Helicobacter pylori* в развитии *hyperemesis gravidarum* [52, 53], обсуждается возможность ее применения во время беременности, особенно после I триместра. Большинство препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии, за исключением висмута, тетрациклинов и, возможно, кларитромицина (повышенная частота спонтанных абортов) [54], достаточно безопасны, однако исходы беременности при их комбинированном применении не изучались.

Таким образом, препараты для лечения во время беременности тошноты (рвоты) и кислотозависимых заболеваний достаточно хорошо изучены и многие из них представляются относительно безопасными.

Литература

- Saha S., Manlolo J., McGowan C. et al. Gastroenterology consultations in pregnancy // J. Womens Health (Larchmt). – 2011; 20 (3): 359–63.
- Bianco A., Lockwood C., Barsz V. Maternal gastrointestinal tract adaptation to pregnancy. Uptodate, 2012 <http://www.uptodate.com/contents/maternal-gastrointestinal-tract-adaptation-to-pregnancy>
- Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: Meta-analysis // Am. J. Perinatol. – 1997; 14: 119–24.
- Magee L., Mazzotta P., Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP) // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002; 186: 256–61.
- Mazzotta P., Magee L. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatment of nausea and vomiting of pregnancy // Drugs. – 2000; 59 (4): 781–800.
- King T., Murphy P. Evidence-Based Approaches to Managing Nausea and Vomiting in Early Pregnancy // J. Midwifery Womens Health. – 2009; 54 (6): 430–44.
- Källén B., Mottet I. Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy // Eur. J. Epidemiol. – 2003; 18 (7): 665–9.
- Asker C., Norstedt-Wikner B., Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005; 61 (12): 899–906.
- Arsenault M., Lane C., MacKinnon C. et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2002; 24 (10): 817–31.
- McKeigue P., Lamm S., Linn S. et al. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies // Teratology. – 1994; 50: 27.
- Matthews A., Downswell T., Haas D. et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010; 9: CD007575.

12. Arsenault M., Lane C., MacKinnon C. et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2002; 24 (10): 817–31.
13. FDA approves Diclegis for pregnant women experiencing nausea and vomiting <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm347087.htm>
14. Ding M., Leach M., Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review // *Women Birth.* – 2013; 26 (1): 26–30.
15. Almeida J., Riordan S. The safety of pharmacological therapies for gastrointestinal conditions encountered during pregnancy // *Exp. Opin. Drug. Saf.* – 2007; 6 (5): 493–503.
16. Sorensen H., Nielsen G., Christensen K. et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000; 49: 264–68.
17. Berkovitch M., Mazzota P., Greenberg R. et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study // *Am. J. Perinatol.* – 2002; 19: 311–6.
18. Asker C., Norstedt-Wikner B., Kallen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005; 61: 899–906.
19. US department of education and welfare phs, national institutes of health: The Collaborative Study of the National Institute of Neurological Diseases: the women and their pregnancies. DHEW Publication No. (NIH) 73-379 (1972).
20. Schwethel M., Margolis L., Miller C. et al. Risk status and pregnancy outcome among Medicaid recipients // *Am. J. Prev. Med.* – 1989; 5: 157–63.
21. Einarson-Maltepe C., Navioz Y. et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study // *BJOG.* – 2004; 111: 940–3.
22. Richter J. Review article: the management of heartburn in pregnancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 22: 749–57.
23. Mahadevan U., Kane S. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy // *Gastroenterology.* – 2006; 131 (1): 278–82.
24. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2007; 21 (5): 849–77.
25. McGuinness Бю, Logan J. Milk alkali syndrome // *Ulster Med. J.* – 2002; 71 (2): 132–5.
26. Gordon M., McMahon L., Hamblin P. Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy // *Med. J. Aust.* – 2005; 182 (7): 350–1.
27. Harris B., Choma D. et al. Hypercalcemia in Pregnancy: A Case of Milk-Alkali Syndrome // *J. Gen. Intern. Med.* – 2011; 26 (8): 939–42.
28. Robertson W. Calcium carbonate consumption during pregnancy: an unusual cause of neonatal hypocalcemia // *J. Child. Neurol.* – 2002; 17: 853–5.
29. Charan M., Katz P. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy // *Cur. Treat. Opt. Gastroenterol.* – 2001; 4: 73–81.
30. Briggs G., Freeman R., Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
31. Cappel M. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2003; 32: 263–308.
32. Gill S., O'Brien L., Koren G. The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2009; 54 (9): 1835–8.
33. Matok I., Gorodischer R., Koren G. et al. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010; 50 (1): 81–7.
34. Cappel M., Friedel D. Abdominal pain during pregnancy // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2003; 32 (1): 1–58.
35. Fill S., Malfertheiner M., Costa S. et al. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregnancy – a review // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2007; 211 (6): 215–23.
36. Gill S., O'Brien L., Einarson T. et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (6): 1541–5.
37. Majithia R., Johnson D. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date // *Drugs.* – 2012; 72 (2): 171–9.
38. Erichsen R., Mikkelsen E., Pedersen L. et al. Maternal Use of Proton Pump Inhibitors During Early Pregnancy and the Prevalence of Hypospadias in Male Offspring // *Am. J. Ther.*, 2012; Epub. ahead of print.
39. Dulgheru R. The Safety and Efficiency of Proton Pump Inhibitors during Pregnancy and Conception // *Maedica (Buchar).* – 2010; 5 (4): 304.
40. Matok I., Levy A., Wiznitzer A. et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy // *Dig. Dis. Sci.* – 2012; 57 (3): 699–705.
41. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363: 2114.
42. Andersen A., Erichsen R., Farkas D. et al. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2012; 35 (10): 1190–8.
43. Jonville A., Lionnet C., Swar A. et al. Drug utilization at the end of pregnancy // *Therapie.* – 1991; 46: 379–82.
44. Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998; 105: 877–81.
45. Ruigomez A., Garcia-Rodriguez L., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // *Am. J. Epidemiol.* – 1999; 150: 476–81.
46. Magee L., Inocencion G., Kamboj L. et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study // *Dig. Dis. Sci.* – 1996; 41: 1145–9.
47. Garbis H., Elefant E., Diav-Citrin O. et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services // *Reprod. Toxicol.* – 2005; 19: 453–8.
48. Ruigómez A., García-Rodríguez L., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // *Am. J. Epidemiol.* – 1999; 150: 476.
49. Diav-Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multi-centre prospective controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 21: 269–75.
50. Källén B. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001; 96 (1): 63–8.
51. 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: 727–30.
52. Shaban M., Kandil H., Elshafei A. Helicobacter Pylori Seropositivity in Patients With Hyperemesis Gravidarum // *Am. J. Med. Sci.*, 2013. Epub. ahead of print.
53. Mansour G., Nashaat E. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011; 284 (4): 843–7.
54. Einarson A., Phillips E., Mawji F. et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy // *Am. J. Perinatol.* – 1998; 15 (9): 523–5.

THE SAFETY OF MEDICINES USED IN NAUSEA (VOMITING) AND ACID-DEPENDENT DISEASES DURING PREGNANCY

Professor E. Ushkalova, MD

Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology

The paper presents data on the safety of medicines used during pregnancy to treat nausea (vomiting) and acid-dependent diseases.

Key words: pregnancy, antiemetic agents, antacids, histamine H₂-receptor blockers, proton-pump inhibitors.