

УДК [616.127-005.4 + 616.33-008.17-031:611.329]-079.4

Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова
(ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Ischemic heart disease and reflux-esophagitis: complexities of the differential diagnosis and treatment.

Yu.N. Belenkov, Ye.V. Privalova, A.O. Yusupova, M.V. Kozhevnikova

Цель обзора. Осветить современное состояние проблемы сочетанного течения *ишемической болезни сердца* (ИБС) и *рефлюкс-эзофагита* (РЭ) и возможности лечения пациентов с коморбидной патологией.

Основные положения. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит являются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Наличие общих факторов риска играет важную роль в высокой распространенности коморбидного течения ИБС и РЭ. Близкое анатомическое положение и общность иннервации сердца и пищевода обуславливают триггерное влияние гастроэзофагеального рефлюкса на возникновение коронарной вазоконстрикции и нарушений ритма сердца у больных ИБС.

Проведенные исследования демонстрируют эффективность мер, направленных на лечение РЭ у пациентов с ИБС: уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца. Применение прокинетики в комплексной терапии РЭ у больных ИБС представляется патогенетически обоснованным. Сочетанная патология требует продолжительного лечения, диктует необходимость выбора безопасного препарата, не оказывающего негативного влияния на течение ИБС.

The aim of review. To illuminate state-of-the-art of issue of ischemic heart disease and reflux-esophagitis combination and options of treatment of comorbid patients.

Original positions. *Ischemic heart disease* (IHD) and *reflux-esophagitis* (RE) are one of the most frequent diseases of cardio-vascular and alimentary systems. Common risk factors play important role in high prevalence of comorbid course of IHD and RE. Close anatomic position and common innervation of the heart and the esophagus trigger effect of gastroesophageal reflux on coronary vasoconstriction and disorders of heart rhythm at patients with IHD. Present studies show treatment effect, aimed on RE, at patients with IHD: decrease in number of myocardial ischemia and arrhythmia attacks. Application of prokinetics in complex treatment of RE at IHD patients is pathogenically proven. Combination of diseases requires long treatment, dictates necessity of choice of the safe agent, having no negative effect on the course of IHD.

Conclusion. Mutual effect on development and progression of symptoms of cardio-vascular and alimentary diseases causes not only certain diagnostic difficulties, but also necessitates search for improvement of diagnostic and treatment methods in comorbid patients with IHD and RE.

Беленков Юрий Никитич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик РАМН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава
Привалова Елена Витальевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава
Юсупова Альфия Оскаровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава
Кожевникова Мария Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: kozhevnikova-m@inbox.ru; 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Заключение. Взаимное воздействие на появление и прогрессирование симптомов заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем создает не только определенные диагностические трудности. Важной остается проблема поиска оптимизации методов диагностики и лечения больных с коморбидным течением ИБС и РЭ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, рефлюкс-эзофагит, нарушения ритма сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс, прокинетики, итоприд.

Key words: ischemic heart disease, reflux-esophagitis, disorders of heart rhythm, gastroesophageal reflux, prokinetics, itopride.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее часто встречающимся заболеванием сердечно-сосудистой системы и занимает лидирующие позиции в списке причин смерти в мире. По оценкам ВОЗ, в 2004 г. от *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) умерли 17,1 млн человек (29% всех случаев смерти в мире), причем 7,2 млн из них — от ИБС [1]. Нужно отметить, что высокая смертность наблюдалась не только в слаборазвитых странах, но и в государствах с высоким уровнем жизни. Например, в 2008 г. в Великобритании ежегодная летальность среди больных ИБС составила 94 000 человек [2]. По статистике за 2009 г. у 785 000 жителей США развился инфаркт миокарда, каждые 25 секунд в стране происходит случай коронарных нарушений и, несмотря на все достижения современной медицины, каждую минуту от ИБС умирает 1 человек [3]. Аналогичные тенденции прослеживаются и в России. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2009 г. заболевания сердечно-сосудистой системы были причиной смерти у 523 532 женщин и 623 129 мужчин.

Основным симптомом ИБС является стенокардия, которая проявляется болевым синдромом, локализующимся в загрудинной области, возникает она, как правило, при физической нагрузке, а иногда и в покое. Спектр субъективных ощущений во время приступа стенокардии может быть различным: чувство сдавливания, тяжести, жжения за грудиной, сопровождающееся страхом смерти, тревогой, общей слабостью, чрезмерной потливостью, тошнотой. Возможна иррадиация боли в плечо, руку, шею, спину. Однако причиной боли за грудиной может быть не только патология сердца и сосудов, но и заболевания органов средостения, пищеварительной системы, дыхания, костно-мышечного аппарата.

Учитывая близкое анатомическое положение и общность иннервации, загрудинную боль ишемической этиологии трудно дифференцировать с болью, обусловленной заболеваниями пищевода. Например, исследование ERASE Chest Pain Trial, проведенное в Филадельфии, показало, что у

81–86% пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью с жалобами на загрудинную боль, не был подтвержден диагноз ИБС [4].

По данным многих авторов, боль в грудной клетке встречается довольно часто в клинической картине *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), выходя на второе место после изжоги. Среди атипичных проявлений ГЭРБ важное место занимает кардиальный синдром, включающий в себя не только боль в груди, но и нарушения сердечного ритма функционального характера. Физическая нагрузка может стимулировать *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР) с последующим развитием боли за грудиной, которая по интенсивности и характеру проявлений может быть аналогична ангинозной, что создает трудности дифференциальной диагностики [5].

В случае сочетанной патологии ИБС и заболеваний пищеварительной системы для верификации причины загрудинной боли необходимо проведение комплексного обследования с учетом *факторов риска* (ФР) развития заболевания. Следует подчеркнуть, что наличие общих факторов риска играет важную роль в высокой распространенности коморбидного течения ИБС и *рефлюкс-эзофагита* (РЭ). По имеющимся данным, распространенность ГЭРБ среди больных ИБС, верифицированной с помощью *коронароангиографии* (КАГ), варьирует от 30 до 50% [5].

Известно, что больные с бессимптомным течением ИБС либо с редкими эпизодами ангинозных болей практически не обращаются за медицинской помощью. Вследствие этого результаты проведенных исследований не отражают истинной частоты сочетанной патологии в общей популяции.

Среди общих ФР вышеуказанных заболеваний следует назвать: возраст, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем. Ожирение является независимым и широко распространенным фактором риска как ИБС, так и РЭ. Установлено, что около 1,6 млрд мирового населения имеют избыточный вес с *индексом массы тела* (ИМТ) >25 кг/м², а ожирение (ИМТ >30 кг/м²) — около 400 млн [6]. Согласно результатам Фрамингемского исследования (26-летнее наблюдение), частота ССЗ в

целом, ИБС и инфаркта миокарда в частности, возрастала в зависимости от избытка массы тела (в процентах к идеальной) как у мужчин, так и у женщин [7, 8].

Для риска развития ССЗ большое значение имеет не только степень ожирения, но и характер распределения подкожно-жировой клетчатки. Особая взаимосвязь между ожирением и ССЗ прослеживается при центральном (абдоминальном) ожирении, когда отложение жира наиболее выражено в области живота и груди. Следует отметить, что висцеральная жировая ткань характеризуется выраженной липолитической активностью и метаболическими нарушениями [9]. Экспериментальные и клинические исследования показали прямую зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности, которая лежит в основе развития метаболического синдрома — независимо фактора риска развития ИБС.

В эпидемиологических исследованиях разных стран установлена взаимосвязь между ожирением и РЭ: увеличение окружности талии ассоциируется с повышением риска развития РЭ, причем указанная зависимость носит корреляционный характер [10, 11, 12]. Патогенетически это объясняется повышением интрагастрального давления и увеличением градиента давления между желудком и пищеводом, что приводит к появлению диафрагмальных грыж и вследствие этого развитию РЭ. Таким образом, абдоминальное ожирение играет роль в генезе как ИБС, так и РЭ.

Важной представляется зависимость между развитием симптомов РЭ и курением, которую подтверждают эпидемиологические исследования [13, 14, 15]. Из-за снижения слюноотделения при курении увеличивается продолжительность пищевого клиренса. Кроме того, курение способствует увеличению частоты рефлюкса вследствие снижения тонуса нижнего пищевого сфинктера и увеличения внутрибрюшного давления во время кашля у хронических курильщиков [16, 17]. Хорошо известно, что курение является фактором риска развития ИБС, и в 11% случаев приводит к летальности в этой группе больных.

Еще одним общим как для ИБС, так и для РЭ фактором риска является возраст. Распространенность ГЭРБ варьирует от 10 до 30% в общей популяции стран Запада. В России она составляет 13,3% и повышается с возрастом, достигая у пожилых женщин 24% [5]. Развитие ГЭРБ у пациентов пожилого возраста отчасти связано с микроциркуляторными нарушениями, которые приводят к сдвигу тканевого кислотно-щелочного баланса, нарушению прочности эпителиального пласта (важнейшего фактора защиты пищевода от агрессивного воздействия рефлюксированного желудочного содержимого) [18]. У больных старше 60 лет отмечается высокая распространенность

РЭ, кроме того, у них чаще встречаются внепищеводные проявления ГЭРБ с превалированием кардиальной симптоматики [19].

Наличие тех или иных ФР не только способствует прогрессированию болезни, но и ухудшает ее прогноз как при РЭ, так и при ИБС. Поэтому составной частью лечения и профилактики этих заболеваний является коррекция ФР.

Сочетанная патология требует длительного лечения и оказывает значительное влияние на снижение качества жизни. Взаимное воздействие на появление и прогрессирование симптомов заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем не только создает определенные диагностические трудности, но и диктует необходимость поиска оптимизации методов диагностики и лечения больных с коморбидным течением ИБС и ГЭРБ.

Патогенез

Еще в середине прошлого века в литературе неоднократно встречались описания случаев развития синкопальных состояний и нарушений ритма сердца, возникающих при глотании у больных с заболеваниями пищевода. У ряда пациентов регистрировались также ишемические изменения на ЭКГ, что, возможно, обусловлено забросом желудочного содержимого в пищевод с последующим рефлексорным развитием ишемии миокарда. Оценка совокупности этих клинических наблюдений позволила сделать вывод о том, что некоторые экстракардиальные факторы, обусловленные заболеваниями пищевода, могут способствовать развитию ишемии миокарда и появлению рефлексорных ангинозных болей, для обозначения которых в зарубежной литературе появился термин «linked angina» («рефлексорная стенокардия») [20].

Такого же мнения придерживался E. Bedford в публикации о влиянии *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) на прогрессирование ИБС [21]. Экспериментальные исследования на животных показали, что в основе данного феномена лежат физиологические процессы, опосредованные парасимпатической активностью. Так, растяжение желудка собаки баллоном приводило к нарушению коронарного кровотока, но этого не происходило, если пересекался блуждающий нерв или вводился атропин. Следовательно, на основании полученных данных можно заключить, что раздражение гастроэзофагеальной зоны способствует коронарной вазоконстрикции при участии блуждающего нерва.

В исследованиях A. Chauhan и соавт. еще в 1996 г. было установлено, что при орошении кислотой дистальной трети пищевода у пациентов с ИБС значительно уменьшался коронарный кровоток и появлялась загрудинная боль, типичная для стенокардии. Однако при использовании физио-

логического раствора не удавалось вызвать ишемические изменения в миокарде [22]. Дальнейшие исследования А. Chauhan продемонстрировали, что у пациентов, перенесших трансплантацию сердца и не имеющих вследствие этого автономной иннервации органа, проба с кислотой не приводила к развитию ишемии. Так возникла гипотеза о том, что в основе данных взаимных влияний лежат висцеро-висцеральные рефлексy, при которых возбуждение возникает и заканчивается во внутренних органах. В этом случае эффектор способен отвечать либо усилением, либо торможением функций. Основой для осуществления указанных процессов являются местные рефлекторные дуги, замыкающиеся в узлах парасимпатической нервной системы. Химическим трансмиттером как в пре-, так и в постганглионарных синапсах парасимпатической системы является ацетилхолин, действие которого ограничивается путем его гидролиза с помощью фермента ацетилхолинэстеразы.

Таким образом, патология верхнего отдела *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) может приводить к функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы, возникающим опосредованно через вегетативную нервную систему. Большинство клинических проявлений вегетативных реакций, включая изменения синусового ритма и отчасти эктопические аритмии, зависит от дисбаланса вегетативных влияний.

Необходимо также отметить, что важнейшим мессенджером в регуляции двигательной функции ЖКТ является допамин, который секретируется в отдельных участках стенки желудка, действует на специальные D_2 -дофаминовые рецепторы, расположенные здесь же, и оказывает ингибирующее, угнетающее влияние на моторику, снижая сокращение нижнего пищеводного сфинктера. Стоит также сказать, что применяемые для лечения ИБС антиангинальные препараты, в частности нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы, оказывают расслабляющее воздействие на гладкую мускулатуру нижней трети пищевода, что приводит к увеличению числа и продолжительности рефлюксов [23].

Существует еще одна точка зрения на механизм возникновения загрудинных болей при РЭ. Раздражение рецепторов слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым при его попадании в пищевод способствует нарушению моторной функции, хаотическим непропульсивным сокращениям нижней трети последнего, спазму его мышц, гипертензии мышц нижнего пищеводного сфинктера, что может быть причиной появления болевых ощущений за грудиной [24].

Следовательно, взаимосвязь ГЭРБ и ССЗ не вызывает сомнений. Кроме того, имеются свидетельства того, что ГЭР способны выступать триггерами нарушений ритма сердца и стенокардии. Чтобы определить, являются ли заболева-

ния пищевода вероятной причиной загрудинной боли, необходимо оценить временную корреляцию между возникновением болевого приступа и нарушениями работы пищевода, такими как ГЭР или тяжелое расстройство моторики. Это возможно осуществить путем одновременного проведения суточного ЭКГ- и pH-мониторирования [25].

В 2002 г. С.В. Логинов и соавт. опубликовали результаты обследования 212 больных, разделенных на 3 группы: в первую группу вошли пациенты с сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ, во вторую — с ИБС, в третью — с ГЭРБ. Во время суточного мониторирования ЭКГ проводился кислотно-перфузионный тест Бернштейна (орошение через тонкий зонд слизистой оболочки нижней трети пищевода 0,1 М раствором соляной кислоты). Эта провокация позволила косвенно судить о реакции сердечно-сосудистой системы на ГЭР. Исследование показало, что частота потенциально опасных изменений на ЭКГ в первой группе (сочетание ИБС и ГЭРБ) при проведении теста Бернштейна достоверно выше, чем в группах с изолированной патологией ($p < 0,05$). Также установлено, что для больных первой группы характерно увеличение интервалов $Q-T$, $Q-T_c$, $Q-T_d$, свидетельствующих о большей длительности и асинхронности процессов реполяризации миокарда, чем у пациентов с изолированной патологией [26]. Сказанное демонстрирует четкую взаимосвязь между развитием рефлюксов и возникновением различного рода ишемических изменений на ЭКГ.

Аналогичные данные получены S. Dobrzycki в 2005 г. В исследование были включены 50 человек с ИБС, стенокардией II–III функциональных классов, подтвержденной как неинвазивными методами, так и результатами КАГ (диагностически значимым считался стеноз коронарных артерий не менее 70%). Больным одновременно проводилось 24-часовое pH- и ЭКГ-мониторирование (оценивались количество и продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST и вариабельность сердечного ритма). На основании полученных данных пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 27 больных ИБС, во вторую — 23 с сочетанной патологией (ИБС и ГЭРБ). При pH-мониторировании у 46% пациентов с ИБС были выявлены ГЭР. Частота и продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST в группе больных с полиморбидной патологией были достоверно выше ($p = 0,013$). Анализ вариабельности сердечного ритма (оценивались LF, HF VLF и LF/HF) показал значительное снижение LF/HF до и во время патологического ГЭР ($p < 0,035$), что свидетельствовало о преобладании парасимпатического влияния автономной нервной системы во время рефлюкса [27].

Результаты этих исследований наглядно демонстрируют, что наличие РЭ у больных ИБС может вносить существенный вклад в развитие

ишемии миокарда. Считается, что сдвиг баланса автономной нервной системы в сторону ее парасимпатического компонента может стать причиной гастрокардиального рефлекса, следствием которого является коронарный ангиоспазм, нередко провоцирующий возникновение загрудинной боли и ишемии миокарда у пациентов с неизмененными коронарными артериями либо их гемодинамически незначимыми стенозами.

Роль гастроэзофагеального рефлюкса как триггера коронарного ангиоспазма была предметом исследования, проведенного О. Manfrini и соавт. в 2005 г. [28], в котором приняли участие 7 больных с вариантной стенокардией и 5 пациентов со стенокардией напряжения. Отличительной особенностью данной работы являлось определение временной взаимосвязи возникновения пищевого спазма, регистрируемого во время манометрического мониторинга, и электрокардиографических изменений, которые оценивались при параллельном холтеровском мониторировании. Связи между возникновением ишемических изменений и спазмами пищевода в группе больных ИБС не выявлено. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с вазоспастической стенокардией эпизоды депрессии сегмента *ST* сопровождалась появлением гастроэзофагеальных волн при манометрии. Полученные результаты подтверждают гипотезу общего происхождения спастических реакций пищевода и коронарных артерий.

Итак, проведенные исследования подтверждают предположение о том, что нарушения моторики пищевода и патологические рефлюксы могут провоцировать коронарную вазоконстрикцию и усугублять ишемию миокарда у больных ИБС. В то же время вопросы профилактики и особенности лечения этого патологического состояния до конца не изучены.

Нарушения ритма

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение механизмов потенциальных взаимосвязей между развитием нарушений ритма сердца и патологическими рефлюксами у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Существует несколько возможных причин для развития данного феномена.

Во-первых, автономная нервная система может оказывать мощное влияние на развитие аритмий. У некоторых пациентов повышение тонуса вагуса может приводить к парадоксальному возникновению тахикардии. Так, D.A. Johnson в 2006 г. изучил роль ГЭР в генезе суправентрикулярных аритмий. Обследованы две группы пациентов: 32 больных ГЭРБ, имеющих суправентрикулярные нарушения ритма, и 9 человек (группа сравнения) с изолированной ГЭРБ. Была выявле-

на достоверная корреляция эпизодов кислотного рефлюкса и нарушений ритма у 18 больных из первой группы (56%, $p < 0,05$) [29], что подтвердило связь между ГЭР и суправентрикулярными нарушениями ритма.

Во-вторых, при наличии ГПОД аритмии могут быть вызваны механическим сдавливанием передней стенки левого предсердия проходящей по пищеводу пищей [30]. Если такое сдавливание происходит длительно, на протяжении многих лет, то это может привести к ишемии данной зоны с последующим формированием патологических путей по типу re-entry. Это было подтверждено работой S. Bajan в 1972 г., когда при раздувании воздухом баллона, помещенного в пищевод на уровне левого предсердия, были индуцированы тахикардии, купировавшиеся при сдувании баллона [31]. Описаны также случаи спонтанного восстановления синусового ритма после проведения операции фундапликации пищевода у больных без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, имеющих длительный анамнез ГЭРБ, гигантскую ГПОД и пароксизмальную форму *фибрилляции предсердий* (ФП). Эти наблюдения дали авторам основание предположить, что ГЭРБ может служить инициатором пароксизмов ФП [32].

К подобным выводам пришел и J.S. Kunz, который в 2009 г. провел ретроспективную оценку базы данных пациентов, получавших амбулаторную помощь с 2001 по 2007 гг. Так, среди 163 627 больных были выявлены 7992 (5%) пациента с фибрилляцией предсердий и 47 845 (29%) с ГЭРБ. Анализ показал стойкую взаимосвязь между наличием ГЭРБ и частотой пароксизмов ФП. После выполненной поправки на такие факторы риска, как возраст, пол, расовая принадлежность, а также на более строгие предикторы развития фибрилляции предсердий (ИБС, кардиомиопатия, дефект межпредсердной перегородки), ГЭРБ по-прежнему имела четкую взаимосвязь с повышением риска развития ФП (95% доверительный интервал 1,02–1,13) [33].

Существует мнение, что фибрилляция предсердий может быть обусловлена воспалительным процессом: в результате РЭ в мышечной стенке пищевода развивается воспалительный процесс, который при переходе на близко расположенную стенку левого предсердия может индуцировать развитие ФП [34].

Лечение

Известно, что препараты, используемые для лечения ИБС, в том числе нитраты и антагонисты кальция, оказывая расслабляющее действие на гладкую мускулатуру пищевода, могут увеличивать количество рефлюксов. Часто применение этих групп лекарственных средств является жизненно

необходимым для больных, и в таких ситуациях отмена кардиальной терапии невозможна. Однако у пациентов с полиморбидной патологией данное обстоятельство может приводить к усугублению симптомов, обусловленных триггерным влиянием рефлюксов. Следовательно, вопрос лечения больных ГЭРБ приобретает особое значение.

В ходе исследований установлено, что терапия, направленная на устранение РЭ, может оказывать положительное действие на течение ИБС у больных с полиморбидной патологией — снижать количество эпизодов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца.

Тактической целью лечения РЭ является уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов [35]. Стратегические цели долгосрочного лечения — предупреждение эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода, его прогрессирования и развития осложнений [36]. В многочисленных исследованиях и публикациях был продемонстрирован успех назначения таким больным *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) для достижения как тактических, так и стратегических целей [37, 38].

Антисекреторные препараты назначаются для уменьшения повреждающего действия желудочного содержимого на слизистую пищевода при РЭ за счет уменьшения объема кислой секреции желудка и желудочного содержимого в целом, хотя рефлюкс как таковой они не устраняют. К числу средств, подавляющих кислотообразование, относятся ингибиторы внутриклеточного фермента H^+-K^+-ATP -азы, регулирующего механизм обратной диффузии водородного иона в париетальную клетку [39].

ИПП являются средством выбора при лечении РЭ, однако имеются противоречивые данные о их влиянии на возникновение нарушений ритма сердца. Считается, что ИПП увеличивают выработку гастрина, оказывающего холинергические эффекты (влияние вагуса), которые приводят к возникновению фибрилляции предсердий. В то же время клинический опыт показывает, что назначение данной группы препаратов снижает количество пароксизмов ФП, кроме того, известны случаи их купирования [40]. Так, в 2003 г. M. Weigl провел пилотное исследование для изучения роли РЭ в генезе пароксизмов ФП. У 89 из 640 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, был выявлен эндоскопически позитивный РЭ. У 18 из них с *пароксизмальной формой фибрилляции предсердий* (ПФП) не было найдено достоверных признаков кардиальной патологии. Группа пациентов, имеющих РЭ в сочетании с ПФП, получала ингибиторы протонной помпы в стандартной либо двойной дозе. В результате у 14 (78%) из 18 пациентов отмечалось урежение пароксизмов ФП, что позволило у 5 (28%)

отменить антиаритмическую терапию. Остальным больным не потребовалось увеличения дозы или назначения другого антиаритмического препарата [41]. Таким образом, исследование показало эффективность применения ИПП для снижения частоты развития пароксизмов ФП. Нужно отметить, что в данное исследование вошло небольшое количество пациентов, оно было ретроспективным и отсутствовала контрольная группа.

В 2006 г. О.П. Алексеева и соавт. [42] опубликовали результаты работы по изучению влияния антисекреторной терапии на течение ИБС. В исследование включено 119 больных стабильной стенокардией. Больным с диспептическими жалобами проводились *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) и 24-часовое рН-мониторирование. В группу с коморбидным течением РЭ и ИБС вошли 33 человека. Оказалось, что у этих пациентов отмечалось более тяжелое течение ИБС: чаще возникали боли в грудной клетке, регистрировался более высокий функциональный класс стенокардии, 23 (69%) больных были рефрактерны к проводимой антиангинальной терапии. Этим пациентам дополнительно были назначены ИПП (омепразол в суточной дозе 40 мг) в течение 8 нед. Результаты показали уменьшение количества приступов стенокардии, снижение потребности в нитратах в 77,3% случаев. Однако стоит отметить, что заключение о положительном влиянии антисекреторной терапии было сделано лишь на основании анализа динамики клинических проявлений ИБС и не было объективизировано с помощью инструментальных методов.

Положительное воздействие ИПП на течение ИБС было также продемонстрировано в двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании J. Budzycski в 2008 г. Учитывая, что загрудинная боль при ИБС может быть индуцирована РЭ, в этой работе оценивалось влияние антисекреторной терапии на течение ИБС у 48 больных с выраженной клинической симптоматикой, тяжесть которой не коррелировала с изменениями, выявленными при КАГ. После проведения стандартного обследования больные были рандомизированы на две группы: первая получала омепразол 20 мг/сут в течение 14 дней, вторая — плацебо. Результаты показали достоверное снижение тяжести симптомов и потребности в нитратах в группе омепразола (17 человек — 35%), а также уменьшение количества больных с эпизодами достоверной депрессии сегмента ST при проведении тредмил-теста в динамике по сравнению с исходными данными (64% против 73%, $p < 0,05$) [43]. Несмотря на положительные результаты применения ИПП у данной группы больных, четких критериев для определения тактики ведения этих пациентов не разработано и необходим дальнейший поиск патогенетической терапии.

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном использовании ИПП, прокинетиков и алгинатов [44].

Согласно последним международным рекомендациям, применение при РЭ прокинетиков признано патогенетически обоснованным. Прокинетики — единственные лекарственные препараты, оказывающие антирефлюксное действие за счет влияния на патогенетические механизмы: преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера, недостаточность его функции, нарушение моторики самого пищевода. Среди наиболее широко применяемых препаратов из группы прокинетиков следует назвать метоклопрамид, домперидон и цизаприд.

Однако при выборе прокинетики нужно принимать во внимание, что практически каждый из них имеет ограничения в связи с наличием побочных эффектов. Так, при длительном применении домперидона отмечается повышение уровня пролактина в плазме крови, что приводит к развитию галактореи и гинекомастии, а также к нарушениям менструального цикла [45]. Метоклопрамид характеризуется целым рядом побочных реакций, которые встречаются в 15% случаев: экстрапирамидные нарушения, гипотензия (или гипертензия), тахикардия, головокружения, чувство одурманивания, паркинсонизм, сонливость, шум в ушах, агранулоцитоз. Цизаприд по способности воздействовать на моторику ЖКТ во много раз превосходит метоклопрамид и домперидон. Но он обладает опасными побочными проявлениями — удлинением интервала $Q-T$, аритмогенный эффект (индуцирование желудочковых нарушений ритма), поэтому в настоящее время этот препарат запрещен в ряде стран — ограничено предписаниями DCGI (Индия) и FDA (США) [46].

Мозаприд, агонист рецепторов серотонина, способен вызывать эозинофилию крови, повышение уровня триглицеридов, печеночных ферментов. Что касается кардиальных побочных эффектов, то данные в этом отношении противоречивы. В отличие от цизаприда мозаприд оказывает незначительное влияние на активность каналов калия, в связи с чем имеет существенно меньший риск в отношении нарушений сердечного ритма. Тем не менее некоторые авторы включают его в список препаратов, способных вызывать увеличение интервала $Q-T$ [47].

Итоприда гидрохлорид (Ганатон, «Abbott») — препарат с комбинированным механизмом действия, является антагонистом дофаминовых D_2 -рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Эффективность его в лечении РЭ доказана в ряде работ. Так, в сравнительном исследовании домперидона и итоприда, проведенном в 2004 г. P. Sawant, было показано, что терапия итопридом приводила к значительному уменьшению симпто-

мов РЭ, хорошо переносилась пациентами, была безопасна и сопоставима по эффективности с домперидоном [48].

В 2005 г. Yong Sung Kim провел пилотное исследование, в котором оценивалась эффективность и безопасность применения ганатона при ГЭРБ. Пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее ЭГДС и 24-часовое рН-мониторирование. В результате рандомизации были сформированы две группы больных: одна группа получала препарат в суточной дозе 150 мг, другая — в суточной дозе 300 мг в течение 4 нед. Установлено значительное уменьшение клинических симптомов ГЭРБ в обеих группах. По данным 24-часового рН-мониторирования в динамике было зафиксировано снижение количества эпизодов ГЭР. Средний уровень пролактина в крови после 4-недельного курса терапии был в пределах нормальных значений [49].

Отличительной особенностью ганатона является отсутствие опасных побочных эффектов. Препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает отсутствие экстрапирамидальных эффектов, не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. В нескольких клинических исследованиях было показано, что он не вызывает удлинения интервала QT [50, 51, 52, 53]. В отличие от цизаприда и мозаприда итоприд не обладает родством к 5HT₄ рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетиков. Об этом необходимо помнить при выборе терапии у пациентов с удлинённым интервалом $Q-T$, гипокалиемией, а также — при удлинении $Q-T$ на фоне терапии амиодороном или соталолом. По результатам постмаркетинговых исследований, при лечении более чем 10 млн больных ганатон не приводил к удлинению интервала $Q-T$ [54]. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме медикаментов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 (в том числе ИПП). Согласно рекомендациям Digestive Disease Week (ежегодной конференции, посвященной заболеваниям пищеварительного тракта и их лечению), итоприд является «прокинетиком выбора», а в странах, где он недоступен, возможно применение домперидона и метоклопрамида.

Учитывая факт триггерного влияния рефлюксов на возникновение коронарного ангиоспазма и нарушений ритма сердца, назначение прокинетиков при ИБС и РЭ представляется патогенетически обоснованным. В то же время исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии прокинетиками и ИПП у данной группы больных не проводилось. Принимая во внимание высокую эффективность и безопасность ганатона, оптимальной представляется схема его назначения в сочетании с ИПП. Помимо этого, ганатон в отличие от

других прокинетиков можно применять длительно, что необходимо для лечения больных с внепищеводными проявлениями РЭ. Комбинированная терапия может снизить количество эпизодов загрудинных болей, нарушений ритма сердца, улучшить качество жизни больных ИБС.

Для определения эффективности и безопасности антирефлюксной терапии у больных с коморбидной патологией ИБС и РЭ нами планируется выполнение исследования, которое будет вклю-

чать в себя проведение одномоментного суточного ЭКГ- и pH-мониторирования до и после лечения, что позволит оценить количество и временную взаимосвязь возникновения рефлюксов и нарушений ритма сердца либо эпизодов преходящей ишемии.

Таким образом, изучение возможностей терапевтических методов лечения РЭ у больных ИБС является перспективным для оптимизации тактики ведения рассматриваемой категории пациентов.

Список литературы

1. Мировая статистика здравоохранения. — ВОЗ, 2010.
2. Coronary heart disease statistics. — Mortality, 2008.
3. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, N 3. — P. 480–486.
4. Udelson J.E., Spiegel E.J. Emergency department perfusion imaging for suspected coronary artery disease: the ERASE Chest Pain Trial // *Md Med*. — 2001. — Spring (suppl.) — P. 90–94.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 6. — С. 4–12.
6. Ogden C., Yanovski S., Carroll M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 2087–2102.
7. Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R. et al. Higgins regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 44, N 2. — P. 183–190.
8. Peter W.F., Wilson M.D., Ralph B. D'Agostino et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 1837–1847.
9. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // *Рос. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 331–337.
10. Mohammed I., Nightingale P., Trudgill N.J. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms: A community study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, N 7. — P. 821–827.
11. Locke G.R. III, Talley N.J., Fett S.L. et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 642–649.
12. El-Serag H., Graham D., Satia J. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1243–1250.
13. Kennedy T., Jones R. The prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1589–1594.
14. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H. et al. Prevalence, severity and associated features of gastroesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study // *N. Z. Med. J.* — 2000. — Vol. 113. — P. 178–181.
15. Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 595–604.
16. Kahrilas P.J., Gupta R.R. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking // *Gut*. — 1990. — Vol. 31. — P. 4–10.
17. Smit C.F., Copper M.P., van Leeuwen J.A. et al. Effect of cigarette smoking on gastropharyngeal and gastroesophageal reflux // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2001. — P. 190–193.
18. Шаповалова М.М. Исследование качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца и вопросы оптимизации лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2007.
19. Онучина Е.В., Брикова С.И., Романенко Н.Д., Бродяч Л.Н. Внепищеводная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. Практическая гериатрия. — Иркутск, 2010. — С. 45–48.
20. Smith K.S., Papp C. Episodic, postural, and linked angina // *BMJ*. — 1962. — N 2 (5317). — P. 1425–1430.
21. Bedford E. Hiatus hernia and coronary disease // *BMJ*. — 1967. — N 4 (5575). — P. 352–353.
22. Chauhan A., Mullins P.A., Taylor G. et al. Cardioresophageal reflex: a mechanism for «linked angina» in patients with angiographically proven coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 1621–1628.
23. Bortolotti M., Labriola E., Bacchelli S. et al. Esophageal angina» in patients with angina pectoris: a possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists // *Ital. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 24, N 7. — P. 405–408.
24. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? // *Сучасна гастроентерологія*. — 2004. — № 3. — С. 12–17.
25. Позромов А.П., Шишлов А.Ю., Стремоухов А.А., Дымищ М.А. Результаты одновременного pH- и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией // *Клин. мед.* — 2001. — № 1.
26. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Нарушения сердечного ритма и реполяризации миокарда у пациентов с коронарной патологией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Вестн. аритмол.* — 2002. — № 30. — С. 58.
27. Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Korecki J. et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 104. — P. 67–72.
28. Manfrini O., Bazzocchi G., Luati A. et al. Coronary spasm reflects inputs from adjacent esophageal system // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 5. — P. 2085–2091.
29. Johnson David A. MD. GERD Symptoms Linked to Cardiac Dysrhythmias // *J. Watch Gastroenterol.* — 2006. — September 29.
30. Schilling R.J., Kaye G.C. Paroxysmal atrial flutter suppressed by repair of a large paraesophageal hernia // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 21, N 6. — P. 1303–1305.
31. Subhash C., Bajaj S., Enoumo P., Ragaza M.D. Herman silva deglutition tachycardia // *Gastroenterology*. — 1972. — Vol. 62, N 4. — P. 632–635.
32. Gillinov A.M., Rice T.W. Prandial atrial fibrillation:

- off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair // *Ann. Thorac. Surg.* — 2004. — Vol. 78. — P. 1836–1838.
33. *Kunz J.S., Hemann B., Edwin Atwood J.* et al. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? // *Clin. Cardiol.* — 2009. — Vol. 32, N 10. — P. 584–587.
34. *Engelmann M.D., Svendsen J.H.* Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2005. — N 26 (20). — P. 2083–2092.
35. *Bytzer P.* Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, N 3. — P. 31–39.
36. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е.* и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 2. — С. 104–114.
37. *Исаков В.А.* Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* — 2006. — № 4. — С. 53–58.
38. *Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M.* et al. Use of aspirin and proton pump inhibitors in 10 million patient database // *Gut.* — 2008. — Vol. 57 (suppl II). — A14.
39. *Джулай Г.С., Секарёва Е.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы: Метод. рекомендации для врачей / Под ред. *В.В. Чернина.* — Тверь—М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. — 48 с.
40. *Hirofumi Nakamura, Gen Nakaji, Hideki Shimazu.* A case of paroxysmal atrial fibrillation improved after the administration of proton pump inhibitor for associated reflux esophagitis // *Fukuoka Acta Med.* — 2007. — Vol. 98, N 6. — P. 270–276.
41. *Weigl M., Gschwantler M., Gatterer E.* et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study // *South Med. J.* — 2003. — Vol. 96, N 11. — P. 1128–1132.
42. *Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В.* Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *НМЖ.* — 2006. — № 7. — С. 7–12.
43. *Budzycski J., Kiopocka M., Pulkowski G.* et al. The effect of double dose of omeprazole on the course of angina pectoris and treadmill stress test in patients with coronary artery disease—a randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 127, N 2. — P. 233–239.
44. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. — М., 2010.
45. *Pasricha P.J.* Prokinetic agents, antiemetics agents used in irritable bowel syndrome // *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* / Eds. *J.G. Hardman* et al. — 10th ed. — New York, McGraw Hill Book Inc. — 2001. — 1021 p.
46. *Wyrowski D.K., Corken A., Gallo T.H.* et al. Post-marketing reports of QT prolongation & ventricular arrhythmias in association with cisapride and food and Drug administration regulatory actions // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1698–1703.
47. *Лиманкина И.Н.* // *Вестн. аритмол.* — 2008. — № 52. — С. 66–71.
48. *Savant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
49. *Yong Sung Kim, Tae Hyeon Kim, Chang Soo Choi* et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — N 11 (27). — P. 4210–4214.
50. *Seema Gupta, Vinod Kapoor B.M., Gupta B.* et al. Effect of itopride HCl on QT interval in healthy adult volunteers // *Clin. Pharmacol. JK-Practitioner.* — 2005. — Vol. 12, N 4. — P. 207–210.
51. *Takuma K., Ohtani K., Kotaki H., Iga T.* Comparative studies of drug induced arrhythmia in guinea pigs by cisapride and itopride hydrochloride: prolongation of QT interval and search for alternative drugs to avoid side effect. The Annual meeting of Hospital and Pharmaceutical society of Japan. — Nagoya. Sep 13–14, 1997.
52. *Kamath Vinod K., Verghese J., Bhatia S.* Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of Itopride and Metoclopramide in patients with NUD // *JAMA.* — 2003. — Vol. 2, N 8. — P. 95–98.
53. *Kim J.K., Moon S.B., Choi H.* et al. An effectiveness and safety of Itopride versus Cisapride in functional dyspepsia // *Kor. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 749–756.
54. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // *Gastroenterology Today.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1–8.