

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

*В. А. Цапкова, Ю. В. Захаров, Н. С. Кондрючая, Р. В. Видикер*

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,  
кафедра факультетской терапии**

*В статье проведен анализ современных возможностей лекарственной терапии ГЭРБ, а также приведены алгоритмы фармакотерапии ФП. Важность своевременной диагностики и рациональной фармакотерапии ГЭРБ, как состояния, предрасполагающего к развитию осложнений со стороны пищеварительной системы, а также повышающего риск ССЗ, в том числе ФП не вызывает сомнений. Оказание качественной медицинской помощи пациентам с сочетанием ГЭРБ и ФП представляет собой серьезную практическую задачу. Стратегия ведения этой категории больных предусматривает обязательное обучение с целью повышения приверженности к рациональной терапии и минимизации самолечения.*

**Ключевые слова:** коморбидная патология, фибрилляция предсердий (ФП), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), фармакотерапия ФП, фармакотерапия ГЭРБ.

### **Цель работы**

Формирование оптимальной фармакотерапии коморбидных состояний при фибрилляции предсердий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### **Методика исследования**

Обзор литературных данных по фармакотерапии коморбидных состояний при фибрилляции предсердий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на современном этапе.

Сочетание сердечно-сосудистой патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта представляет собой актуальную медицинскую проблему в силу высокой распространенности этих процессов в популяции и их влияния на демографию и экономику страны. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) особое место занимает фибрилляция предсердий (ФП) как наиболее частая форма нарушений ритма и значимый фактор риска тромбоэмболических осложнений. Полученные в многочисленных исследованиях данные о распространенности аритмий весьма противоречивы и зависят как от особенностей отдельных популяций, так и от методологических подходов. В 1982 г. W. B. Kannel и соав. опубликовали данные Фрамингемского исследования, согласно которым, частота ФП составляла 21,5 случай на 1 000 мужчин и 17,1 случай на 1 000 женщин. Было показано, что распространенность ФП зависит от возраст-

ной категории анализируемых когорт. Так, в группе 55–64 года распространенность ФП составила 37,9 случаев у мужчин и 29,9 у женщин; в то время как в группе 25–34 года – 2,6 случая у мужчин (на 1 000) и 2,2 – у женщин. По результатам исследования ATRIA частота обнаружения ФП в общей популяции оказалась значительно ниже – 0,95 %. По данным N. E. Murphy, распространенность ФП у жителей Шотландии составила 9,4 случая на 1 000 у мужчин и 7,9 на 1 000 у женщин. Частота выявления ФП в Германии, по результатам исследований T. Welke с соавт., оказалась значительно выше – 2,1 %. Таким образом, в большинстве исследований, проведенных в Европе и северной Америке, распространенность ФП в общей популяции находится на уровне 1–2 %. Значительно реже данное нарушение ритма выявлялось в популяциях Юго-Восточной Азии и Японии (0,49 %, по данным H. Iwahana с соавт.) [11]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет (А. Ш. Равишвили, Ф. Г. Рзаев, 2017 г.).

Не менее важной медико-социальной проблемой является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Результаты широких эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 40 % людей постоянно либо регулярно испытывают изжогу, которая является

основным симптомом ГЭРБ. Ее клинические и эндоскопические признаки можно выявить у 18,1–27,8 % жителей Северной Америки, у 8,8–25,95 % жителей Европы, у 2,5–7,8 % популяции Восточной Азии, у 8,7–33,1 % – Средней Азии, у 11,6 % – Австралии и 23,0 % – Южной Америки [29]. В Российской Федерации эти показатели достигают 18–46 %, причем, по данным акад. В. Т. Ивашкина с соавт., у 45–80 % больных с ГЭРБ обнаруживают эзофагит [4].

Ввиду того, что верификация диагноза ГЭРБ предполагает применение инвазивных методов исследования (ЭГДС, рН-метрия), которые не могут быть использованы в качестве скрининга ГЭРБ у лиц с изжогой, специалисты считают, что истинная распространенность ГЭРБ существенно превышает имеющиеся статистические показатели. В значительной степени это касается и лиц с ССЗ, получающих лекарственные препараты, влияющие на нейругуморальную регуляцию. Еще в 2000 г. В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов указывали, что одной из частых причин ГЭРБ является прием лекарственных средств, уменьшающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (антиаритмики, гипотензивные лекарственные средства;  $\beta$ -блокаторы); с другой стороны – наличие ГЭРБ приводит к вегетативной дисфункции, что впоследствии может привести к нарушениям ритма сердца (впервые описано S. E. Richter, 1996 г.) По результатам исследования Кокаровцевой [5], у лиц с артериальной гипертензией (АГ) развитие ГЭРБ приводит к более частым эпизодам нарушения ритма сердца, и проводимости возникают чаще, причем при данной коморбидности преобладают более тяжелые нарушения ритма по сравнению с группой лиц с АГ без ГЭРБ. Актуальность изучения ФП у пациентов с ГЭРБ связана с высокой распространенностью данной сочетанной патологии, повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти. Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ФП и ГЭРБ, а также при сочетании этих заболеваний остаются предметом научных исследований. Вполне оправданным является интерес к раскрытию общих звеньев патогенеза при рассматриваемой коморбидности, таких как электрофизиологические нарушения, нейругуморальный дисбаланс,

вклад системного воспаления в нарушение структуры и функции миокарда и сфинктера пищевода. Изучение данного аспекта представляется перспективным и с клинических позиций, поскольку существует потребность в поиске «идеального» маркера, обладающего максимальной прогностической ценностью в развитии ФП и ее осложнений у лиц с ГЭРБ.

Связь ФП с низкоинтенсивным системным воспалением находится в фокусе внимания на протяжении последних десятилетий. В 1997 г. A. Trustaci, et al. при морфологическом исследовании биоптатов миокарда, полученных от лиц с ФП, обнаружили признаки воспалительной активности, что позволило авторам выдвинуть гипотезу о вкладе воспаления в патогенез ФП [29]. В последующих многочисленных исследованиях была доказана роль воспаления в развитии и поддержании ФП [8, 9, 11, 12, 13, 14, 30]. Исследование Chung, et al. [11] было одним из первых, где была показана ассоциация повышенного уровня СРБ с манифестацией ФП. Более низкий уровень СРБ коррелировал с высокой частотой успешности кардиоверсии и поддержания синусового ритма. Но оставалось неясным, являлось ли воспаление причиной ФП или это следствие ФП. Sata, et al. пытался установить причинно-следственную связь, но однозначных выводов не было сделано в связи с тем, что выборка была недостаточно репрезентативной [9]. Во всех анализируемых исследованиях показано, что воспаление и высокий уровень СРБ – независимый фактор риска инициации и поддержания ФП, ремоделирования миокарда, формирования тромбов в левом предсердии.

Что касается участия системного воспаления в патогенезе ГЭРБ, то этот аспект также активно изучается в последние годы. Florian Riederer, Piero Biancani, 2010 г.; Klaus Monkemuller, Tomas Wex, 2012 г.; Na Wu, Bin Xu, 2013 г.; Ziad Hijazi, Jonas Oldgren, 2017 г. доказали роль провоспалительных цитокинов в развитии ГЭРБ и кардиоваскулярных событий. Показано, что высокий тканевой уровень ИЛ-8, который является мощным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов и других неиммунных клеток, предопределяет рецидивирование ГЭРБ в течение трех лет, несмотря на проводимую терапию [21]. В работах A. Gutierrez, D. A. Van Wagoner

показано, что такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-8, могут предопределять возникновение ГЭРБ. В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции между ГЭРБ и ФП. Так, например, L. V. Gerson с соавт. показали совпадение рефлюкса с пароксизмом ФП при одновременной рН-метрии и холтеровском мониторинге ЭКГ [16]. Американские ученые из Стэнфорда (штат Калифорния) проанализировали состояние здоровья более 3 млн человек, принимающих омепразол, и показали увеличение риска сердечного приступа на 20 %. В то же время в ретроспективном исследовании с участием 5 288 жителей округа Олмстед, Миннесота, показано отсутствие корреляции между ГЭРБ и ФП (Т. J. Vunch, D. L. Packer, et al.) [22].

Таким образом, вопросы сочетания ГЭРБ и ФП представляют большой научный и практический интерес. Цитокины повышаются не только при воспалении, они являются иммунорегуляторными белками, ответственными за передачу сигнала между иммунокомпетентными клетками, а также медиаторами, которые участвуют в нейрогуморальной регуляции ЖКТ.

Исследованиями, выполненными на кафедре факультетской терапии ВолГМУ [1, 2], было показано, что даже при функциональном расстройстве ЖКТ, в отсутствие явного воспаления повышается уровень цитокинов, что, с учетом роли системного воспаления, в развитии ССЗ может быть фактором сердечно-сосудистого риска.

Важность своевременной диагностики и рациональной фармакотерапии ГЭРБ, как состояния, предрасполагающего к развитию осложнений со стороны пищеварительной системы, а также повышающего риск ССЗ, в том числе ФП не вызывает сомнений. В связи с этим необходимо провести анализ современных возможностей лекарственной терапии ГЭРБ, а также привести алгоритмы фармакотерапии ФП.

**Фармакотерапия ГЭРБ.** В большинстве стран мира **антациды и алгинаты** отпускаются без рецепта, что делает их наиболее доступным для пациентов способом, чтобы облегчить симптомы ГЭРБ до визита к врачу и получения адекватной медицинской помощи. Данные группы препаратов позволяют добиться быстрого купирования изжоги. Начало их действия отмечается в пределах 3–7 мин после приема. Об-

щим недостатком этих средств является небольшая длительность действия: от 20 до 60 мин для антацидов и до 4 ч для алгинатов, что предполагает необходимость их повторного использования при выраженных и упорных симптомах заболевания.

Небольшая по длительности эффективность препаратов данной группы обусловлена особенностями механизма их действия: для антацидов это нейтрализация некоторого количества уже имеющейся в желудке кислоты, в то время как для алгинатов характерно создание флотирующей взвеси с нейтральным уровнем рН на поверхности желудочного содержимого, оказывающего протективное воздействие на слизистую оболочку пищевода в случае рефлюкса. Следует отметить, что эффективность этих средств наиболее выражена после приема пищи. Таким образом, антациды и алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны при быстром купировании симптомов (**УДДI; УУР А**). Данных, свидетельствующих о возможности их постоянного применения, недостаточно (**УДДII; УУР В**) [4].

Наиболее эффективным способом лечения ГЭРБ является снижение кислотопродукции в желудке с помощью **H<sub>2</sub>-блокаторов или ингибиторов протонной помпы (ИПП)**. Целью такой терапии является повышение рН желудочного сока до 4 в период наибольшей вероятности возникновения рефлюкса, т. е. не профилактика рефлюкса как такового, а элиминации патологического воздействия компонентов желудочного сока на пищевод. Механизм действия блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов заключается в блокировании желудочной секреции, стимулируемой гистамином. Однако два других пути стимуляции – ацетилхолиновый и гастриновый остаются открытыми. Именно с этим фактом и связана меньшая, чем у ИПП, степень подавления секреции и постепенное уменьшение степени ингибирования желудочной секреции при длительном использовании H<sub>2</sub>-блокаторов, когда стимуляция кислотопродукции начинает все в большей степени осуществляться через другие медиаторы (преимущественно, гастрин).

На сегодняшний день ИППП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИППП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов (*УДД I; УУР A*) [23, 28]. При наличии единичных эрозий пищевода (А степень) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИППП (рабепразол в дозе 20 мг в день или эзомепразол 40 мг в день, или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол в дозе 60 мг в день, или пантопразол 40 мг в день) желателно с проведением контрольного эндоскопического исследования (*УДД I; УУР A*) [4].

При выявлении множественных эрозий пищевода (В–D степени эзофагита), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из группы ИППП должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90–95 % эффективности. При необоснованном сокращении курса лечения множественных эрозий пищевода до 4 недель частота их заживления оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений [19, 23]. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить как минимум в течение 16–24 недель.

При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы в полной дозе (*УДД I; УУР A*) [4]. В целом ИППП демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (<2 %), среди которых могут наблюдаться диарея, головная боль, тошнота. При назначении ИППП в больших дозах на длительный срок следует также учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз (хотя применение ИППП не должно рассматриваться как самостоятельный и независимый фактор риска развития остеопороза [15]), избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridiumdifficile*

и пневмония среди пациентов из групп риска, в первую очередь старше 65 лет [30]. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома 450, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у коморбидных пациентов, минимизируя риск межлекарственного взаимодействия, что важно при необходимости длительных курсов (пищевод Баррета, эрозивный эзофагит) (*УДД – I; УУР A*) [24].

Возможности применения **прокинетиков** при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество преходящих расстройств нижнего пищеводного сфинктера, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетика могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИППП (*УДД – I; УУР A*) [12]. Мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков при ГЭРБ и включавших 2 403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИППП способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов и числа эпизодов рефлюкса [28]. Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день в комбинации с рабепразолом доказано улучшает клиническое течение хронического кашля, обусловленного ГЭРБ [13].

**Эзофагопротекторы** – новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата при помощи компонента Полоксамер 407, для защиты слизистой оболочки желудка и пищевода от агрессивного воздействия соляной кислоты. Биоадгезивная формула способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении с ИППП. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 недель по 1 пакетику (10 мл) после еды и на ночь [7,22] (*УДД – I; УУР A*).

**Фармакотерапия ФП.** Лечение ФП направлено на улучшение прогноза пациентов, главным образом за счет профилактики тромбозомболических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии и коррекции сопутствующей сердечно-сосудистой патологии посредством контроля ритма и ЧСС. Стратегия контроля ритма может считаться успешной даже при наличии рецидивов ФП, но отсутствии симптомов.

**Терапия контроля ритма** показана для улучшения симптоматики у пациентов с ФП (*УДД; УУР В*). Пациентам, нуждающимся в контроле ритма, показаны некоторые антиаритмики, такие как амиодарон, дронедазон, соталол, пропafenон и др. Как правило, именно профиль безопасности определяет базовый выбор антиаритмика.

**Амиодарон** является эффективным блокаторм нескольких ионных каналов, снижающим частоту сокращения желудочков, и может использоваться у пациентов с ХСН (*УДД I; УУР В*). При лечении данным препаратом возможно проаритмогенное действие с развитием тахикардии по типу “torsadesdepoinetes”, вследствие чего необходимо мониторировать длительность интервала QT и волны TU. Препарат часто вызывает внекардиальные побочные эффекты, такие как нарушение функции щитовидной железы в 23 %, изменение цвета кожи до 75 %, нейротоксические эффекты до 30 %, отложения в роговице в 100 % случаев, особенно при долгосрочной терапии. Несмотря на известные органотоксические свойства амиодарона, его позитивное действие у больных с ФП заметно преобладает, и он рассматривается в качестве препарата резерва для контроля ритма при неэффективности других антиаритмических средств (*УДД IIa; УУР С*).

**Дронедазон** способен удерживать сердечный ритм, предотвращая рецидивы ФП, контролировать частоту сокращения желудочков и уменьшать количество госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин наряду со снижением смертности у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП или трепетанием предсердий, у которых имеется стабильная коронарная болезнь сердца и нет сердечной недостаточности (*УДД I; УУР А*). Дронедазон

увеличивает смертность у пациентов с недавней декомпенсацией ХСН (на фоне или при отсутствии ФП) и у пациентов с постоянной ФП, которым не удалось восстановить сердечный ритм [6]. В исследовании PALLAS у пациентов с постоянной ФП применение дронедазона ассоциировалось с повышением смертности в 2,11 раза, увеличением риска инсульта в 2,32 раза и учащением госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в 1,81 раза.

**Флекаинид и пропafenон** эффективны в плане предотвращения случаев повторных рецидивов ФП. Их следует использовать только у пациентов без значимой органической патологии сердца (ИБС или ХСН) (*УДД I; УУР А*), так как в подобных случаях препараты данной группы способны потенцировать возникновение ряда жизнеугрожающих желудочковых аритмий. После приема флекаинида или пропafenона может наблюдаться высокая частота желудочкового ритма вследствие конверсии ФП в трепетание предсердий с проведением 1 : 1, что можно предотвратить превентивным назначением  $\beta$ -блокаторов, верапамила или дилтиазема.

Применение **хинидина и дизопирамида** ассоциировалось с увеличенным уровнем общей смертности после 1 года наблюдения [отношение шансов (ОШ) 2,39, 95 % ДИ 1,03–5,59; индекс потенциального вреда 109; 95 % ДИ 34–4985] [6], возможно из-за потенциального проаритмогенного действия (риск “torsadesdepoinetes”). Несмотря на то, что данный эффект более характерен для приема высоких дозировок, в терапевтических дозах препараты редко используют для контроля ритма при ФП.

**Дизопирамид** может быть использован при «вагусзависимой» ФП (к примеру, ФП, характерная для спортсменов и/или в ночное время), также было продемонстрировано положительное влияние препарата на снижение градиента давления в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) и улучшение симптоматики у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [6]. Препарат также обладает определенным риском возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) “torsadesdepoinetes” [частота 1 % в исследовании по профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии (PAFAC)].

Проаритмогенное действие **соталола** связано с удлинением интервала QT и/или брадикардией. D-энантиомер данного препарата ассоциирован с увеличенным уровнем смертности в сравнении с группой плацебо у пациентов с дисфункцией ЛЖ после ИМ, возможно вследствие желудочковых нарушений ритма [6]. С другой стороны, d, l-соталол использовался у пациентов с ФП в двух контролируемых исследованиях, в то время как сообщений о нарушении со стороны безопасности и развития осложнений не было. Сотагексал рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и без патологической ГЛЖ (**УДД I; УУР А**).

**Дофетилид** является очередным блокатором калиевых каналов, который доступен в основном за пределами Европы. Дофетилид восстанавливает и поддерживает сердечный ритм у пациентов с СН и иногда у пациентов, резистентных к другим антиаритмикам. Комбинации препаратов, потенциально способных удлинять интервал QT, следует избегать при назначении терапии для контроля ритма при ФП.

**Контроль ЧСС** может быть достигнут фармакологически применением  $\beta$ -блокаторов, дигоксина, блокаторов кальциевых каналов – дилтиазема или верапамила, а также с помощью комбинированной терапии.

Монотерапия  **$\beta$ -блокаторами** (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол) часто применяется в качестве терапии первой линии, нежели дигоксин, основываясь на исследованиях эффективности контроля ЧСС (**УДДIIa; УУР А**) [6]. Интересно, что прогностическое преимущество применения  $\beta$ -блокаторов, замеченное у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСН-нФВ).

**Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов** – (верапамил или дилтиазем) обеспечивают приемлемый контроль ЧСС у пациентов с ФП (**УДД I; УУР В**). Их назначения следует избегать у пациентов с ХСНнФВ ввиду их отрицательного инотропного эффекта. Верапамил или дилтиазем способны улучшать симптомы, связанные с аритмией, в сравнении с  $\beta$ -блокаторами, снижающими толерантность

к физической нагрузке и увеличивающими уровень натрийуретического пептида типа В, как было показано в небольшом исследовании пациентов низкого риска с сохранной ФВ ЛЖ [6].

**Сердечные гликозиды**, такие как дигоксин или дигитоксин, используются уже в течение двух веков, причем показания к их применению в течение последних 15 лет все более сужаются. В рандомизированном исследовании «Исследовательская группа по изучению препаратов наперстянки» (DIG) у пациентов на сердечный ритм и с ХСН-нФВ было выявлено отсутствие эффекта дигоксина на снижение смертности в сравнении с группой плацебо, однако отмечено уменьшение частоты госпитализаций [6]. Прямых рандомизированных контролируемых сравнительных исследований применения дигоксина у пациентов с ФП не проводилось [6]. В одном из перекрестных исследований 47 пациентов с ХСН-нФВ и ФП при сравнении карведилола и дигоксина не было найдено разницы относительно влияния на уровень ЧСС, АД, дистанции теста 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ, при этом использование  $\beta$ -блокаторов привело к увеличению уровня натрийуретического пептида типа В, а результатом использования комбинации препаратов карведилол + дигоксин было увеличение ФВ ЛЖ с уменьшением данного показателя при отмене дигоксина [6]. Дигоксин рекомендован для контроля ЧСС у пациентов с ФП как с ФВ ЛЖ <40 %, так и с ФВ ЛЖ  $\geq$ 40 % (**УДД I; УУР В**).

Обобщая вышесказанное, в лечении ФП выбор препарата для контроля частоты ритма –  $\beta$ -блокатора, дилтиазема / верапамила, дигоксина или комбинированной терапии должен осуществляться индивидуально с учетом предпочтений пациента. Лечение должно начинаться с низких доз препаратов, титруемых для достижения улучшения симптомов. На практике достижение целевой ЧСС в пределах 110 уд./мин зачастую требует комбинированной терапии [6].

**Профилактика ишемических исходов у пациентов с ФП достигается приемом** оральных антикоагулянтов (ОАК) или антагонистов витамина К, что способствует увеличению продолжительности жизни. Простые и удобные в клиническом применении схемы стратификации риска инсульта у пациентов

с ФП были разработаны в конце 1990-х гг. на основании небольших когортных исследований и позже были изучены и валидированы на больших популяциях. Введение системы подсчета баллов с использованием шкалы CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc

DS<sub>2</sub>-VASc (см. табл.) упростило процесс принятия решений относительно назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. Шкала CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc рекомендована для оценки риска инсульта (IA).

<b>ФР по CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Баллы</b>
<b>Застойная СН</b> Признаки / симптомы СН или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ	+1
<b>Артериальная гипертензия</b> АД в состоянии покоя >140/90 мм рт. ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
<b>Возраст 75 лет или старше</b>	+2
<b>СД</b> Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
<b>Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия</b>	+2
<b>Сосудистые заболевания</b> Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
<b>Возраст 65–74 года</b>	+1
<b>Пол (женский)</b>	+1

**Сокращения:** АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФР – фактор риска, факторы риска CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc – застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт / ТИА / эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65–74 года, и пол (женский).

Терапия ОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована всем мужчинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 и женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 3 (УДД I; УУР А). Терапию ОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть у мужчин с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc = 1, и у женщин, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc = 2, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента (УДД IIa; УУР В). При назначении ОАК пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему ОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан) их применение более предпочтительно, чем прием антагонистов витамина К (УДД I;

УУР А). Комбинации ОАК и антитромбоцитарных препаратов увеличивают риск кровотечений, и их необходимо избегать у пациентов с ФП при отсутствии других показаний для назначения антиагрегантов (УДД III – вред; УУР В). Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, несмотря на расчетное значение риска инсульта (УДД III; УУР А).

**Терапия антагонистом витамина К** снижает риск инсульта на 60 %, а смертность на 25 % в сравнении с контрольной группой (терапия аспирином или отсутствие терапии) [6]. Антагонисты витамина К используются у многих пациентов по всему миру с хорошими результатами, что отражено в сравнительных исследованиях варфарина и ОАК. Применение варфарина ограничено узким терапевтическим диапазоном,

необходимостью частого мониторинга и коррекции дозы, но, при нахождении достаточного количества времени в терапевтическом окне, антагонисты витамина К эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП. При лечении антагонистами витамина К, период времени в терапевтическом диапазоне следует поддерживать на максимально высоком уровне и постоянно мониторировать МНО (*УДД I; УУР А*) Пациентам с ФП и митральным стенозом средней или тяжелой степени или при наличии механических протезов клапанов сердца с целью профилактики инсульта рекомендована терапия антагонистами витамина К – варфарином (с целевым значением МНО 2–3) (*УДД I; УУР В*).

**Группа ОАК** включает в себя прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора апиксабан, эдоксабан, и ривароксабан; являются подходящей альтернативой АВК для профилактики инсульта при ФП. Темп их применения в клинической практике быстро растет. Все ОАК имеют предсказуемый эффект (срок начала и пика действия) без необходимости регулярного мониторинга антикоагуляции. Испытания III фазы с участием данных препаратов были проведены с соблюдением необходимых дозировок ОАК, рекомендованных к рутинному использованию на практике.

В исследовании ARISTOTLE (исследование применения **Апиксабана** с целью уменьшения риска инсульта и других тромбозмемблических событий при ФП) апиксабан в дозе 5 мг два раза в день снижал развитие инсульта или системной эмболии на 21 % в сравнении с варфарином, в сочетании с уменьшением риска развития больших кровотечений на 31 % и снижением смертности от всех причин на 11 % (все различия статистически достоверны). Процент возникновения геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, но не ишемического инсульта, был ниже на апиксабанае. Частота гастроэзофагеальных кровотечений не отличалась между группами. Апиксабан является единственным ОАК, который сравнивался с аспирином у пациентов с ФП. Получены данные о существенном снижении риска инсульта или системных эмболий на 55 % на фоне препарата в сравнении с аспирином, с отсутствием или небольшим различием в плане количества эпизо-

дов большого кровотечения или внутричерепного кровоизлияния.

**Дабигатран** в исследовании RE-LY (рандомизированное исследование эффективности долгосрочной антикоагулянтной терапии) в дозе 150 мг 2 раза в день снижал развитие инсульта и системной эмболии на 35 % в сравнении с варфарином без значимых различий по числу больших кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день не превосходил варфарин в предотвращении развития инсульта и системной эмболии, на 20 % снижал развитие крупных кровотечений. Обе дозы дабигатрана существенно снижали частоту геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день значительно снижал риск развития ишемического инсульта (на 24 %) и сосудистой смертности (на 12 %), в то время как вероятность желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась на 50 %. При использовании обеих дозировок дабигатрана отмечалось недостоверное повышение частоты развития ИМ, которого не было зарегистрировано в последующих крупных мета-анализах. Эти данные также подтвердили превосходство дабигатрана над варфарином, впервые продемонстрированное в исследовании RE-LY у пациентов, которые принимали полную дозу дабигатрана (150 мг 2 раза в день).

**Эдоксабан** в исследовании ENGAGEAF-TIMI 48 (исследование эффективности антикоагуляции с применением фактора Ха нового поколения при ФП – тромболитис при ИМ 48) в дозе 60 мг 1 раз в день и эдоксабан в дозе 30 мг 1 раз в день (с уменьшением дозы у определенных категорий пациентов) сравнивались с подобранной эффективной дозой варфарина. Эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в день не уступал варфарину и значительно снижал вероятность развития инсультов и системных эмболий (на 21 %), а также больших кровотечений (на 20 %) в сравнении с варфарином. При этом эдоксабан в дозе 30 мг 1 раз в день также был эффективен в плане профилактики инсульта и системной эмболии, но частота больших кровотечений уменьшалась на 53 %. Показатели сердечно-сосудистой смертности были ниже у всех пациентов, получающих эдоксабан, в сравнении с результатами терапии антагонистом витамина К.

Согласно решению большинства экспертных ассоциаций, только полная доза эдоксабана (60 мг) была одобрена для профилактики инсульта при ФП.

В исследовании ROCKET-AF оценивалась эффективность и безопасность приема **ривароксабана** 20 мг 1 раз в день в сравнении с АВК. Доза ривароксабана была снижена до 15 мг ежедневно при уменьшении клиренса креатинина до 30–49 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта. Ривароксабан был не хуже варфарина в профилактике инсульта и системных эмболий, и способствовал статистически значимому снижению их уровня на 21 % в сравнении с варфарином. Тем не менее ривароксабан не снижал смертность, не изменял частоту развития ишемического инсульта или большого кровотечения в сравнении с антагонистом витамина К. Кроме того, отмечалось увеличение общего количества желудочно-кишечных кровотечений, но число геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний на ривароксабанае значимо снижалось в сравнении с варфарином.

Мета-анализ наиболее крупных исследований, где сравнивалась терапия варфарином (29 272 пациента) и ОАК (42 411 пациентов) в полных дозах, продемонстрировал лучшую эффективность ОАК в плане снижения риска инсульта и системных эмболий на 19 %. Доказательства преимуществ монотерапии антиагрегантами с целью профилактики инсульта при ФП очень ограничены, а двойная антиагрегантная терапия увеличивает риск кровотечения. Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, несмотря на расчетное значение риска инсульта (**УДД III; УУР А**). В то же время терапия варфарином достоверно предотвращает инсульт, системную эмболию, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин лучше, чем моно- или двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом (ежегодный риск составляет 5,6 % для аспирина и клопидогрела против 3,9 % на терапии варфарином). Следует отметить, что у лиц с доказанной ИБС, с очень высоким сердечно-сосудистым риском возможно сочетанное применение деза-

грегантов и ПОАК, но такая комбинация требует обязательного исключения эрозивных процессов пищеварительного тракта и тщательного мониторинга пациентов.

### Заключение

Оказание качественной медицинской помощи пациентам с сочетанием ГЭРБ и ФП представляет собой серьезную практическую задачу. Стратегия ведения этой категории больных предусматривает обязательное обучение с целью повышения приверженности к рациональной терапии и минимизации самолечения. Лечение ГЭРБ должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктанта, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Тактика ведения пациента с ФП зависит от клинического варианта ФП, тяжести симптомов и лежащей в основе патологии сердца, риска осложнений, коморбидности. Выбор антиаритмического препарата должен в большей мере определяться его безопасностью, чем эффективностью.

Антиаритмические препараты с хорошей клинической эффективностью могут снизить частоту пароксизмов ФП, но, как правило, не приводят к полному их прекращению. В связи с этим достаточно часто применяется тактика ритм-урежающей, а не ритм-контролирующей терапии.

Терапия ПОАК у пациентов с ФП должна назначаться в соответствии с риском кардиоэмболических осложнений, оцененным по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также с учетом риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Необходимо минимизировать риск кровотечения у пациентов с ФП на ОАК путем контроля АГ, сопутствующей анемии, алкогольной зависимости, рационального применения потенциально ulcerогенных препаратов. Следует еще раз подчеркнуть, что модификация факторов риска, ответственных за развитие патологии ЖКТ, в том числе эрозивной формы ГЭРБ, также как и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска, занимает центральное место в ведении пациентов с коморбидной патологией: сочетанием ФП и ГЭРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Видикер, Р. В.** Клиническое значение оценки цитокинового статуса у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. В. Видикер, 2010. – 24 с. – Текст : непосредственный.
2. **Видикер, Р. В.** Уровень циркулирующих нейромедиаторов при синдроме раздраженного кишечника: клинико-лабораторные корреляции. – Текст : непосредственный / Р. В. Видикер, Н. В. Трубина, А. Р. Бабаева // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – № 1 (2). – С. 72 – 77.
3. **Затонская, Е. В.** Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца. – Текст : непосредственный / Е. В. Затонская, Г. В. Матюшин, Н. Г. Гоголашвили // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (3). – С. 403 – 408.
4. **Ивашкин, Т. В.** Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – Текст : непосредственный / Т. В. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – С. 70 – 97.
5. **Кокаровцева, Л. В.** Частота возникновения и структура нарушений ритма сердца у пациентов с сочетанием гипертонической болезни и ГЭРБ. – Текст : непосредственный / Л. В. Кокаровцева // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике : сб. матер. II межрегион. конф. Иркутск. – 2008. – С. 10 – 14
6. **Лебедев, Д. С.** Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. – Текст : непосредственный / Д. С. Лебедев // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7 (147). – С. 7 – 86.
7. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию – Текст : непосредственный / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Р. И. Шабуров // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (8). – С. 4 – 11.
8. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. – Direct text / L. Ren, W. X. Chen, L. J. Qian [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 2412 – 2419.
9. C-reactive protein and atrial fibrillation: Is inflammation a consequence or cause of atrial fibrillation? – Direct text / N. Sata, N. Hamada, T. Horinouchi [et al.] // Jpn Heart J. – 2004. – Vol. 45. – P. 441 – 445.
10. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. – Direct text / M. K. Chung, D. O. Martin, D. D. Sprecher [et al.] // Journal of the American Heart Association. – Vol. 104 (2001). – P. 2886 – 2891.
11. **Dernellis, J.** C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. – Direct text / J. Dernellis, M. Panaretou // Acta Cardiologica. – Vol. 56 (2001). – P. 375 – 380.
12. **Dernellis, J.** Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. – Direct text / J. Dernellis, M. Panaretou // Eur Heart J. – Vol. 25 (2004). – P. 1100 – 1107.
13. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. – Direct text / N. Takeda, M. Takemura, Y. Kanemitsu [et al.] // Journal of Asthma. – 2019. – Vol. 15. – P. 1 – 9.
14. **Freedberg, D. E.** The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. – Direct text / D. E. Freedberg, L. S. Kim, Y. X. Yang // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152 (4). – P. 706 – 721.
15. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. – Direct text / L. Anderson, C. A. Allen Maycock, D. L. Lappé [et al.] // Am J Cardiol. – Vol. 94 (2004). – P. 1255 – 1259.
16. **Gerson, L. B.** Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias. – Direct text / L. B. Gerson, K. Friday // J Can Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 828 – 832.
17. **Gunaratnam, N. T.** Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. – Direct text / N. T. Gunaratnam, T. P. Jessup, J. Inadomi // Aliment Pharmacol Ther. – 2006 – Vol. 23 (10). – P. 1473 – 1480.
18. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. – Direct text / E. Watanabe, T. Arakawa, T. Uchiyama [et al.] // J Cardiol. – 2006. – Vol. 108 (3). – P. 346 – 353.
19. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. – Direct text / A. Trustaci, C. Chimenti, F. Bellocci [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1180 – 1184.

20. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. – Direct text / R. Aviles, D. Martin, C. Apperson-Hansen [et al.] // Epub. – 2003. – Vol. 108 (24). – P. 3006 – 3010.
21. **Isomoto, H.** Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. – Direct text / H. Isomoto, K. Inoue, S. Kohno // J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42 (3). – P. 410 – 411.
22. Long – term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. – Direct text / T. J. Bunch, D. L. Packer, A. Jahangir [et al.] // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 102. – P. 1207 – 1211.
23. Medical treatments in the short-term management of reflux esophagitis. – Direct text / M. Khan, J. Santana, C. Donnellan [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Vol. 18 (2). – CD003244.
24. **Ogawa, R.** Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. – Direct text / R. Ogawa, H. Echizen // Clin Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 49 (8). – P. 509 – 543.
25. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. – Direct text / D. S. Conway, P. Buggins, E. Hughes, G. Y. Lip // Am Heart J. – 2004. – Vol. 148 (3). – P. 462 – 466.
26. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. – Direct text / V. Savarino, F. Pace, C. Scarpignato, Esoxx Study Group // Aliment Pharmacol Ther. 2017. – Vol. 45 (5). – P. 631 – 673.
27. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. – Direct text / N. E. Schindlbeck, A. G. Klauser, G. Berghammer [et al.] // Gut. 1992. – Vol. 33. – P. 1016 – 1019.
28. **Tran, T.** Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. – Direct text / T. Tran, A. M. Lowry, H. B. El-Serag // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 143 – 153.
29. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. – Direct text / H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, J. Dent // Gut. – 2014. – Vol. 63 (6). – P. 871 – 879.
30. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. – Direct text / C. S. Eom, C. Y. Jeon, J. W. Lim [et al.] // CMAJ. 2011. – Vol. – P. 310–319.