

# Новые патогенетические подходы в лечении пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца

**Цель работы** — изучить эффективность различных схем терапии пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) с учетом воздействия на ряд сопутствующих патологических состояний и факторов риска.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 65 больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС, 54 мужчин и 11 женщин, возраст которых варьировал от 32 до 89 лет (медиана — 63 года). Диагностический алгоритм состоял из анкетирования с целью выявления тяжести ГЭРБ, инсомнии, депрессивных расстройств. Пациентам проводили скрининг-диагностику синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и ультразвуковое исследование кровотока в ветвях брюшной аорты, питающих нижнюю треть пищевода. В качестве лечения использовали различные вариации схем терапии, направленной на коррекцию антиишемического препарата — β-адреноблокатора (Б), назначали препарат мелатонина на протяжении 4 нед (М), проводили диетотерапию (Д) и комплекс лечебной гимнастики (Г). Пациент имел возможность самостоятельно выбирать удобную для него схему терапии. Общая длительность наблюдения составила 24 нед.

**Результаты и обсуждение.** Через 24 нед лечения было установлено достоверное улучшение ультразвуковых скоростных характеристик кровотока в артериях, питающих «зону интереса» при ГЭРБ — нижнюю треть пищевода. Наиболее эффективной была схема терапии, включавшая все компоненты коррекции образа жизни и лечения — Б1М1Д1Г1. Именно при данной схеме наблюдалось также уменьшение тяжести клинической симптоматики ГЭРБ и СОАГС. Эффект от приема мелатонина был установлен для параметров кровотока в ветвях брюшной аорты, показателей тяжести инсомнии и депрессии по результатам анкетирования.

**Выводы.** Комплексный подход к терапии пациентов с ГЭРБ и ИБС с включением в схему лечения β-адреноблокатора бисопролола, 4-недельного курса лечения мелатонином, регулярных физических «кардионагрузок», комплекса упражнений для мышц шеи, языка, нижней челюсти и диетотерапии (схема Б1М1Д1Г1) можно рекомендовать в качестве оптимального лечения, позитивно воздействующего на ряд патогенетических звеньев данных коморбидных заболеваний.

## Ключевые слова:

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, синдром апноэ сна, инсомния, мелатонин, лечение.

Актуальность проблемы повышения эффективности лечения пациентов, страдающих сочетанной патологией, обусловлена тем, что ряд препаратов, улучшающих течение одного заболевания, могут негативно отражаться на течении сопутствующего заболевания. Поэтому при выборе терапевтических мероприятий необходимо четко понимать, на какие звенья патогенеза воздействует избранный препарат (комплекс



**Е.В. Измайлова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ізмайлова Олена В'ячеславівна**  
очний аспірант відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями

61039, м. Харків,  
просп. Любові Малої, 2а  
E-mail: elena-izmailova21@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції  
10 червня 2016 р.

препаратов), и отдавать предпочтение либо обоюдоздоровым препаратам, либо полезному в отношении одного заболевания и нейтральному в отношении другого лекарственному агенту [19].

В последние годы широко обсуждаются вопросы терапевтической тактики при коморбидности и, в частности, при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [9]. Основной вопрос касается выбора оптимального базового препарата для терапии ГЭРБ с учетом назначения обязательной дезагрегантной, а в ряде случаев — двойной антитромбоцитарной, терапии пациентам с ИБС [7, 18].

Другой немаловажный вопрос — оптимизация антиишемической терапии больных ИБС с учетом того, что ряд лекарственных препаратов с антиишемическим эффектом могут утяжелять клиническую симптоматику ГЭРБ [20]. В последние годы появились новые взгляды на патогенетические механизмы развития ГЭРБ и ИБС с позиции развивающихся «сбоев» циркадных ритмов пациента и их влияния на течение соматической патологии, появились доказательства участия в этом процессе целого ряда нейромодуляторов [8].

Новым направлением в лечении пациентов с ГЭРБ и ИБС, которое находится в стадии активного изучения, является терапия инсомнических и депрессивных расстройств, которые доказано ухудшают течение и прогноз обоих заболеваний [5], а также своевременная диагностика и коррекция синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), который также можно рассматривать в качестве отягощающего фактора как ГЭРБ, так и ИБС [12]. Немаловажными в повышении эффективности медикаментозного лечения и улучшения прогноза пациента являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни пациента и воздействия на ряд факторов риска. Этому вопросу уделяется большое место в современных международных рекомендациях и локальных терапевтических протоколах [3, 17].

**Цель работы** — изучить эффективность различных схем терапии пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС с учетом воздействия на ряд сопутствующих патологических состояний и факторов риска.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 65 больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС, из них 54 мужчины (83 %) и 11 женщин (17 %). Возраст пациентов варьировал в пределах 32–89 лет (медиана — 63 года). Давность ГЭРБ составила 4 (0,5–11)

года и варьировала в пределах от 0,5 до 11 лет; медиана — 4 года. Давность ИБС составила 6 (4–10) лет (варьировала от 0 до 21 года). Примечательно, что давность ИБС в группе обследования превышала давность течения ГЭРБ, что подтверждало, что мы имеем дело с истинным атеросклеротическим процессом со стороны сердечно-сосудистой системы, а не с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагностированная в анамнезе ИБС II–III ФК по Канадской классификации кардиологов (1999), наличие признаков гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Верификацию ГЭРБ проводили согласно критериям Монреальского консенсуса 2006 г. и Европейского (Gstaad Treatment Guidelines) руководства по стратегии лечения ГЭРБ.

Диагностический и лечебный алгоритмы ведения пациентов включали в себя проведение четырех плановых визитов: трех очных и одного телефонного. На первом визите (0 неделя) пациент подписывал информированное согласие на добровольное участие в исследовании согласно положениям Хельсинкской декларации 2000 г. [13].

На данном этапе проводили сбор и детализацию жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценку жизненно важных функций: частоты дыхательных движений, сердечных сокращений и пульса, измерение артериального давления. Проводили оценку объективного статуса пациента с измерением индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (см)}^2.$$

На первом визите пациенту разъясняли суть методики забора мочи для определения метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонин (6-COM), а именно — предупреждали о недопустимости включения осветительных приборов на протяжении ночного периода, предшествующего утреннему сбору мочи [10].

Количественное определение уровня мелатонина в группах сравнения осуществляли путем изучения концентрации метаболита данного гормона — 6-COM — в утренней моче методом иммуноферментного анализа (ELIZA) с использованием стандартного лабораторного набора 6-COM ELIZA (BUHLMANN LABORATORIES AG, Switzerland).

Проводили анкетирование пациентов для определения тяжести клинической симптоматики ГЭРБ, диагностики нарушений сна и психоэмоционального статуса. В первом случае использовали опросник по скринингу ГЭРБ, который был разработан в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

Таблиця 1. Визиты пациентов и процедуры каждого визита в рамках проводимого исследования

Визиты	1	2	3	4
	Недели			
	0	4	12	24
Информированное согласие	+			
Критерии включения / исключения	+			
Сбор жалоб и анамнеза	+	+	+	+
Заполнение шкал-опросников	+	+		+
Объективный осмотр	+	+		+
Анализ мочи на 6-СОМ	+			
Допплерография сосудов брюшной полости	+			+
Сомнографическое исследование	+			+
Коррекция антиишемической терапии	+			
Назначение мелатонина	+			
Коррекция режима питания и рекомендации по двигательному режиму	+			
Назначение комплекса гимнастики				
Анализ комплаенса		+	+	+

для оценки выраженности клинической симптоматики заболевания [1].

Наличие инсомнии определяли по результатам самостоятельного заполнения пациентами стандартных опросников: анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (СХС; А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998), Эпвортской шкалы сонливости (ЭШС), шкалы депрессий Бека [2, 12].

На этом же визите пациентам проводили исследование особенностей сна методом Somposcheck-micro с целью выявления СОАГС. Для этого проводили программирование диагностического прибора с установкой данных о пациенте (рост, вес, возраст, паспортные данные и пр.), вводили указанное пациентом время засыпания и пробуждения (обычные для его режима дня), а также обучали пациента, как установить прибор и входящий в его комплект пульсоксиметр самостоятельно в домашних условиях. Анализировали следующие параметры сна: индекс апноэ/гипопноэ (АНИ), индекс обструктивных событий (ОАНИ), индекс фрагментации сна (ААИ), индекс кардиального риска (CRI).

Проводили также ультразвуковое доплерографическое исследование параметров кровотока в ветвях брюшной аорты: скоростных параметров и индексов резистентности ее ветвей, питающих нижнюю треть пищевода: чревного ствола (ЧС) и верхней брыжеечной артерии (ВБА).

Пациентам рекомендовали комплекс мер по коррекции образа жизни. Проводили также коррекцию патогенетической терапии ГЭРБ. Всем больным рекомендовали принимать препарат мелатонина N-ацетил-5-метокситриптамина в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин перед сном в течение 4 нед.

Второй визит проводили по окончании курса лечения мелатонином, на 4-й неделе от момента

включения в исследование. Процедуры данного визита включали сбор жалоб, оценку объективного статуса, вычисление показателя ИМТ в динамике, заполнение пациентом анкет-опросников, оценку приверженности пациента к назначенным мероприятиям по коррекции образа жизни и терапии, регулярность выполнения комплекса физических упражнений с акцентом на упражнения для мышц языка и мягкого неба. Пациенту давали рекомендации по дальнейшему образу жизни.

Третий визит (телефонный) проводили на 12-й неделе исследования. Оценивали самочувствие и схему терапии, которой придерживался пациент.

Четвертый визит (окончание исследования) проводили через 24 нед от начала исследования. На данном визите проводили опрос пациента, оценку субъективного статуса, контроль ИМТ, заполнение анкет-опросников, повторную диагностику наличия и тяжести СОАГС, ультразвуковое исследование кровотока в ветвях брюшной аорты, оценивали приверженность пациента к назначенной терапии (табл. 1).

Статистический анализ производился с помощью интегрированного пакета программ общего назначения Statistica 6.0. Распределения всех анализируемых показателей отличались от нормального (критерий  $\chi^2$ ), в связи с чем статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики: критерий Вилкоксона (для сравнения связанных выборок), критерий Манна–Уитни (КМУ), критерий Краскела–Уоллиса (ККУ), точный метод Фишера (ТМФ), непараметрический корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные по тексту представлялись в виде

медианы (Me) как характеристики центральной тенденции и 25-го (LQ) и 75-го (UQ) перцентилей как показателей разброса: Me (LQ±UQ), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).

### Результаты и обсуждение

Лечебные мероприятия по коррекции образа жизни включали в себя комплекс лечебной гимнастики, направленный на тренировку сердечно-сосудистой системы (пешие прогулки, утреннюю гимнастику), комплекс упражнений для укрепления мышц шеи и плечевого пояса, включавший специальные упражнения для языка и нижней челюсти [2], оптимизацию пищевого рациона (1600–1800 ккал/сут). Больным рекомендовали исключать из рациона продукты, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, негативно воздействуют на слизистую оболочку пищевода и желудка, а также приводят к повышению секреции желудочного сока (жирная, жареная пища, крепкие бульоны, алкоголь, кофе, цитрусовые, томаты, газированные продукты). Ограничение суточного калоража преследовало цель не только снизить массу тела, но и уменьшить внутрибрюшное давление, которое является причиной возникновения рефлюкса и СОАГС. Больным рекомендовали прием пищи 5–6 раз в день малыми порциями с выдерживанием небольших пауз между первыми и вторыми блюдами. Последний прием пищи должен проводиться не менее чем за 3 ч до сна. Патогенетическое лечение ГЭРБ проводили в соответствии с рекомендациями Монреальского консенсуса 2006 г., «Гштадского руководства по лечению ГЭРБ» (Gstaad Treatment Guidelines) и Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи больным ГЭРБ, утвержденного Приказом Министерства здравоохранения Украины № 943 от 31 октября 2013 г. [3]. Пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и рефлюкс-эзофагитом I ст. получали препарат из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) — пантопразол — в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 4–8 нед с последующим переходом на поддерживающую терапию — прием ИПП пантопразола «по требованию». Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ и рефлюкс-эзофагитом II и III ст. получали пантопразол в дозе 40 мг 2 раза в сутки в течение 8–12 нед с последующим переходом на поддерживающую терапию. При умеренной степени ГЭРБ (II ст.) назначали терапию «по требованию», при тяжелой степени ГЭРБ (III ст.) прием пантопразола был непрерывным, суточная доза препарата

составляла 40 мг. Лечение ИБС проводили согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной ИБС «ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease» и основанным на них рекомендациям Украинского научного общества кардиологов 2014 г. [17] с учетом доказанного отрицательного влияния ряда антиишемических препаратов на течение ГЭРБ и, прежде всего, нитратов и блокаторов медленных кальциевых каналов (учащение и усиление приступов изжоги вследствие выраженного депрессорного воздействия на нижний пищеводный сфинктер на фоне их регулярного приема) [20].

В качестве антиишемической терапии пациентам назначали  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол, который сочетает в себе свойства липофильных и гидрофильных групп  $\beta$ -адреноблокаторов. Выбор бисопролола был обусловлен тем, что на данный момент нейтральность в отношении мышечного тонуса нижнего пищеводного сфинктера той или иной группы  $\beta$ -блокаторов находится в стадии изучения [4]. Суточная доза препарата составляла 5 мг в один прием.

Для оценки приверженности к назначаемому лечению пациенту рекомендовали отмечать ежедневно те пункты, которые им выполнялись, а именно:

1. Переход на рекомендованный  $\beta$ -адреноблокатор (бисопролол) в суточной дозе 5 мг; при обработке результатов данная составляющая терапии была отмечена как буква Б.
2. Прием мелатонина перед сном (М).
3. Снижение суточного калоража и исключение «вредных» продуктов питания (диетотерапия, Д).
4. Выполнение комплекса гимнастики (Г).

Выполнение пункта рекомендаций пациентом характеризовали как 1, невыполнение — как 0.

В процессе проводимого лечения все пациенты были окончательно объединены в 9 групп в зависимости от их приверженности к тем или иным составляющим комплекса лечебных мероприятий (табл. 2).

Три группы, состоявшие из 1 пациента, из дальнейшего статистического анализа исключили.

Как видно из табл. 2, наибольшее число пациентов — в группе 12 (18,5 %), наиболее приемлемым для себя сочли 4-недельный прием препарата мелатонина. 7 (10,8 %) больных применяли все виды терапии, рекомендованной в клинике. Лечение мелатонином в сочетании с диетотерапией использовали 6 (9,2 %) пациентов. Еще 5 (7,7 %) пациентов регулярно принимали мелатонин и выполняли комплекс лечебной гимнастики. 14 (21,5 %) пациентов, вклю-

Таблиця 2. Схеми лікування і кількість пацієнтів для кожної із схем

Категорія	Частота	Кумулятивна частота	Процент	Кумулятивний процент
Б0М0Д1Г0	4	4	6,15385	6,15385
Б0М0Д0Г0	14	18	21,53846	27,6937
Б0М1Г1Д1	4	22	6,15385	33,8462
Б0М1Г0Д0	12	34	18,46154	52,3077
Б0М1Д1Г0	6	40	9,23077	61,5385
Б1М1Г1Д1	7	47	10,76923	72,3077
Б0М1Д0Г1	5	52	7,69231	80,0000
Б1М1Д0Г0	1	53	1,53846	89,2308
Б1М0Д0Г0	4	57	6,15385	87,6923
Б1М0Д1Г1	1	58	1,53846	89,2308
Б1М1Д1Г0	4	63	6,15385	96,9231
Б0М0Д0Г1	1	64	1,53846	98,4615
Б1М0Д1Г0	1	65	1,53846	100,0000

ченних в дослідження, не стали застосовувати на практиці рекомендації по лікуванню.

Ранговий дисперсійний аналіз Краскела—Уолліса і медіанний тест, застосовані нами для обробки отриманих даних, дозволили виділити ряд діагностичних параметрів, які статистично значимо змінилися в ході застосованого комплексного підходу до лікування. Степень динаміки показувачів зони інтереса оцінювали по відносній шкалі, розраховуючи їх за формулою:

$$\% d\Pi = (\Pi_{\text{до}} - \Pi_{\text{після}}) / \Pi_{\text{до}} \times 100 \%,$$

де  $\Pi_{\text{до}}$  — значення показувача до лікування,  $\Pi_{\text{після}}$  — значення показувача після лікування. Таким чином, оцінювали процент відносної динаміки для всіх параметрів, які реєстрували на планових візитах.

Ефективність кожної комбінації пунктів комплексного лікувального підходу, які вибирали наші пацієнти в ході проводимого спостереження, представлені на рис. 1–12.

Через 4 нед спостереження статистичний аналіз дозволив виділити із загального комплексу оцінюваних показувачів ряд параметрів, які достовірно змінилися в порівнянні з їх значеннями на момент включення хворого в дослідження. Серед них виявився показувач, що відображає тяжкість депресивно-тревожних розладів у пацієнта — сумарний бал опросника депресії Бека,  $\% d\text{ОДБ}_{1-2}$ . Відносний процент динаміки даного параметра досяг 17 %, а верхня межа інтерквартильного розмаху як характеристики найбільш типового значення варіації показувача — 33 % (рис. 1). Статистичний рівень значимості для  $\% d\text{ОДБ}_{1-2}$  був рівен  $p = 0,0760$ .

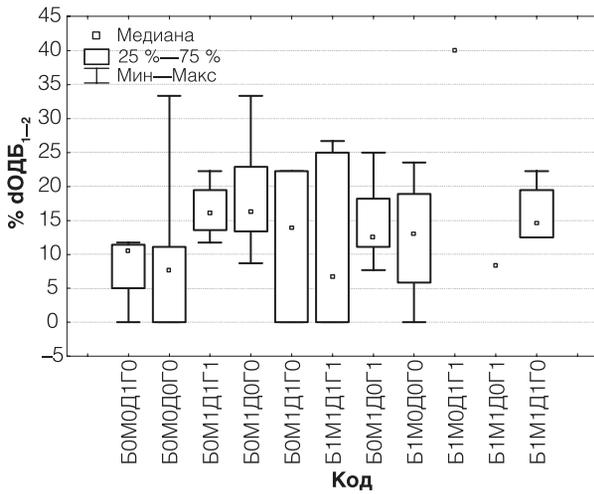
Примітливо, що найбільше вплив на  $\% d\text{ОДБ}_{1-2}$  оказала схема лікування Б0М1Г0Д0, то є саме 4-тижневий курс лікування мелато-

ніном доказав свою ефективність в плані покращення психоемоціонального статусу хворих ГАРБ і ІБС (рис. 1).

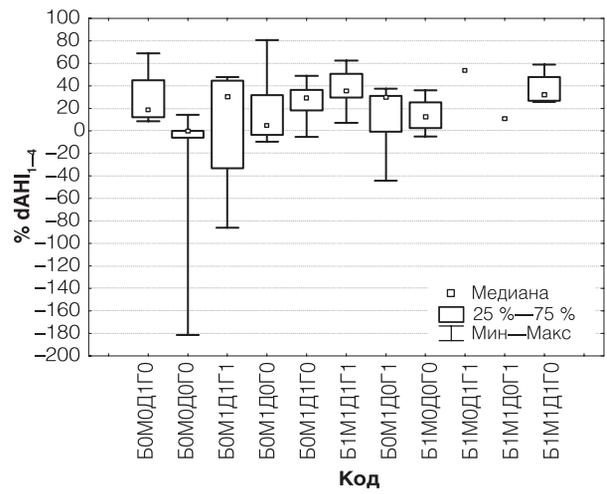
Інтересними, на наш погляд, є результати, отримані при більш тривалому спостереженні за пацієнтами і фактично відображають стійкість ефекту від проводимої терапії. Через 24 нед була встановлена статистично значима динаміка показувачів, що характеризують тяжкість СОАГС: відносний процент динаміки показувача АНІ ( $\% d\text{АНІ}_{1-4}$ ) досяг 38 %, а верхня межа інтерквартильного розмаху, як характеристики найбільш типового значення варіації даного показувача, — 62 %, для  $\% d\text{ОАНІ}_{1-4}$  аналогічні показувачі склали, відповідно, 28 і 68 %, для  $\% d\text{ААІ}_{1-4}$  — 38 і 90 %, для  $\% d\text{СРІ}_{1-4}$  — 60 і 100 %. В цілому статистичний рівень значимості склав для  $\% d\text{АНІ}_{1-4}$  —  $p = 0,0136$ , для  $\% d\text{ОАНІ}_{1-4}$  —  $p = 0,0005$ , для  $\% d\text{ААІ}_{1-4}$  —  $p = 0,0137$ , для  $\% d\text{СРІ}_{1-4}$  —  $p < 0,001$ .

Ми спостерігали утяжелення даного синдрому кінці дослідження в групах пацієнтів Б0М0Д0Г0 (для показувачів  $\% d\text{АНІ}_{1-4}$  і  $\% d\text{ОАНІ}_{1-4}$ ). Звертає на себе увагу значуще підвищення індексу кардиального ризику (від'ємна динаміка  $\% d\text{СРІ}_{1-4}$ ) в групах Б0М0Д0Г0 і Б1М0Д0Г0, що свідчить про велику важливість заходів по збільшенню кардіонагрузки, зниженню маси тіла, підвищенню тону м'язів шиї, язика, нижньої щелеп для зменшення тяжкості СОАГС у спостережуваного контингенту пацієнтів (рис. 2–11).

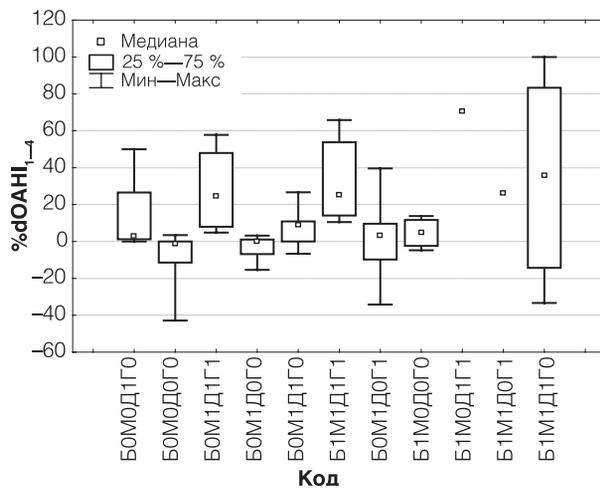
На 24-й тиждень дослідження були отримані достовірно кращі результати відповідей пацієнтів при анкетуванні по опросникам скринінга ГАРБ ( $\% d\text{ГС}_{2-4}$ ) і шкалі суб'єктивних



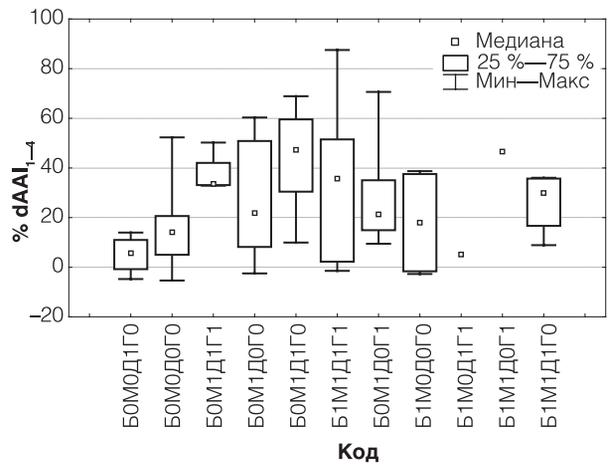
**Рис. 1.** Относительный процент динамики результатов опросника депрессии Бека (ОДБ) между первым и вторым визитами (% dODBi-2)



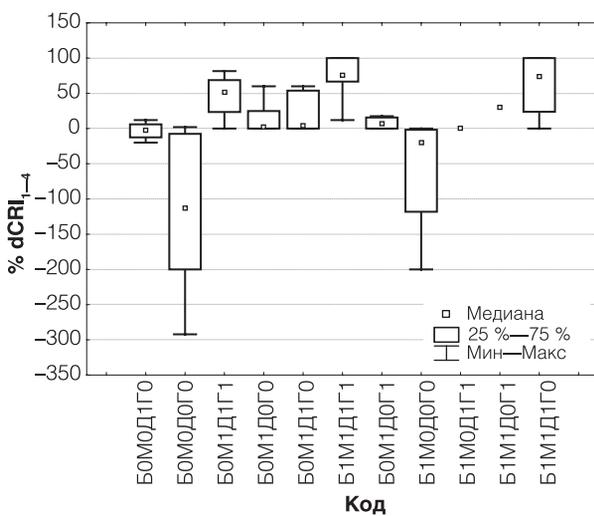
**Рис. 2.** Относительный процент динамики индекса апноэ / гипноэ между первым и четвертым визитами (% dANI1-4)



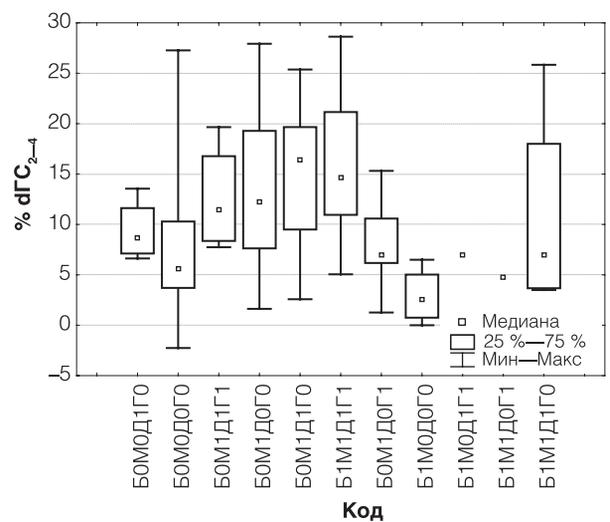
**Рис. 3.** Относительный процент динамики индекса обструктивного апноэ/гипноэ между первым и четвертым визитами (% dOANI1-4)



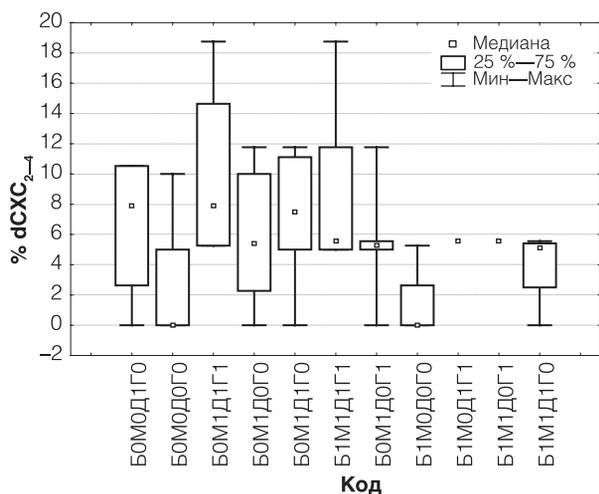
**Рис. 4.** Относительный процент динамики индекса фрагментации сна между первым и четвертым визитами (% dAAI1-4)



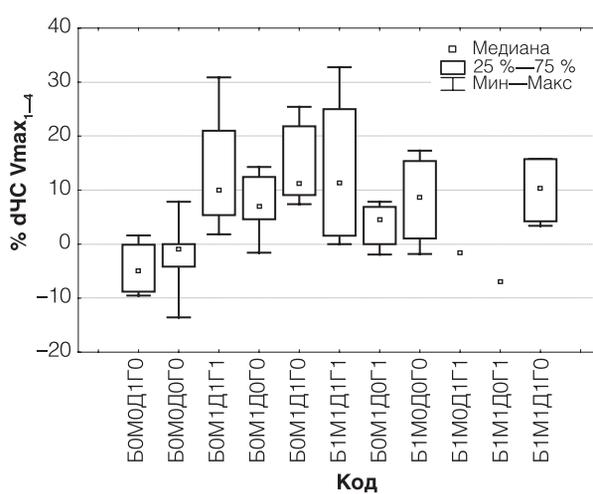
**Рис. 5.** Относительный процент динамики индекса кардиального риска между первым и четвертым визитами (% dCRI1-4)



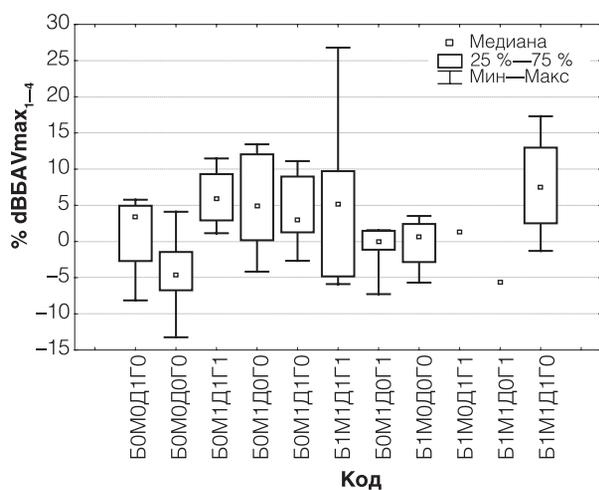
**Рис. 6.** Относительный процент динамики результатов опросника скрининга ГЭРБ между вторым и третьим визитами (% dGC2-4)



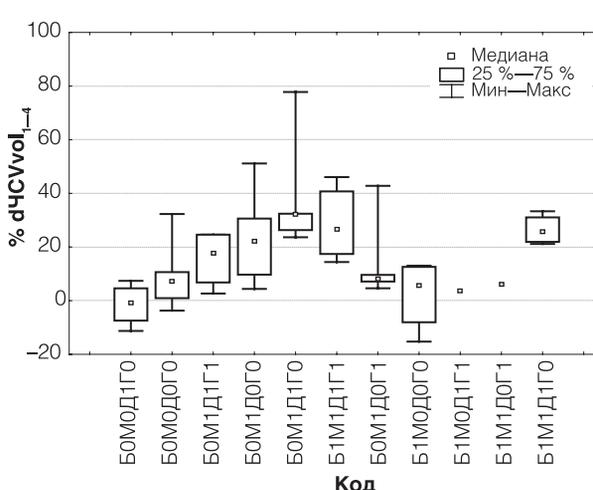
**Рис. 7.** Относительный процент динамики результатов опросника субъективных характеристик сна между вторым и четвертым визитами (% dCXC<sub>2-4</sub>)



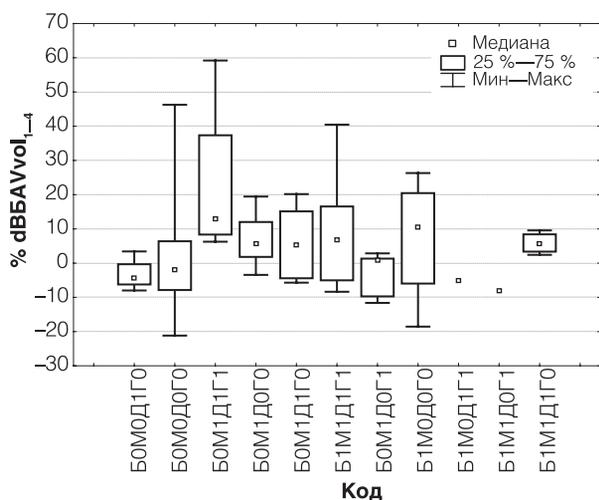
**Рис. 8.** Относительный процент динамики максимальной скорости кровотока в чревном стволе между первым и четвертым визитами (% dЧC Vmax<sub>1-4</sub>)



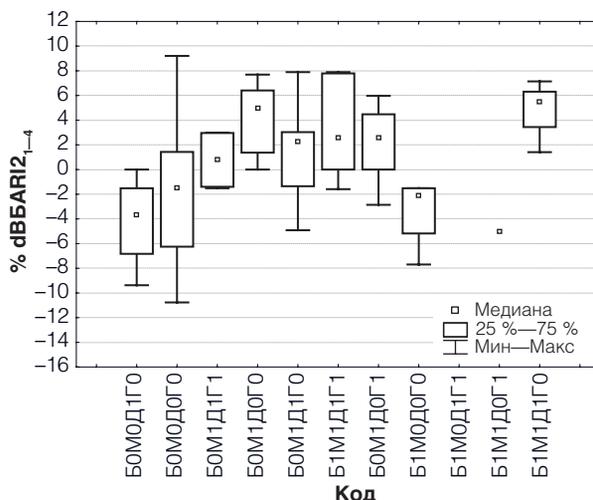
**Рис. 9.** Относительный процент динамики максимальной скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии между первым и четвертым визитами (% dBBAVmax<sub>1-4</sub>)



**Рис. 10.** Относительный процент динамики объемной скорости кровотока в чревном стволе между первым и четвертым визитами (% dЧCVvol<sub>1-4</sub>)



**Рис. 11.** Относительный процент динамики объемной скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии между первым и четвертым визитами (% dBBAVvol<sub>1-4</sub>)



**Рис. 12.** Относительный процент динамики индекса резистентности верхней брыжеечной артерии между первым и четвертым визитами (% dBBAR2<sub>1-4</sub>)

характеристик сна (% dCXC<sub>2-4</sub>) в сравнении с результатами, полученными на втором визите.

Так, относительный процент динамики показателя % dGC<sub>2-4</sub> достигал на третьем визите 28 %, а верхняя граница интерквартильного размаха, как характеристики наиболее типичного значения вариации данного показателя, составила 21 %. Улучшение клинической симптоматики ГЭРБ более всего было выражено в группе Б1М1Д1Г1. Статистический уровень значимости для % dGC<sub>2-4</sub> составил  $p < 0,05$ . Чуть менее, но также достаточно действенными оказались схемы терапии Б0М1Д1Г0, Б0М1Д1Г1 и Б0М1Д0Г0 (рис. 6). Ухудшение клинических симптомов ГЭРБ отметили к концу исследования пациенты, которые, фактически, ничего не изменили в своем образе жизни, — схема терапии Б0М0Д0Г0.

Уменьшение выраженности инсомнии к концу наблюдения, которое отражала статистически значимая положительная динамика показателя субъективной характеристики сна % dCXC<sub>2-4</sub> (между вторым и четвертым визитами пациента), также замечено в группе Б1М1Д1Г1. На данной схеме лечения относительный процент динамики показателя % dCXC<sub>2-4</sub> был равен 19 %, а верхняя граница интерквартильного размаха — 11,8 % ( $p < 0,05$ ). Чуть менее, но также достаточно эффективными оказались схемы Б0М1Д1Г1 и Б0М1Д1Г0 (рис. 7).

Кроме того, к концу периода наблюдения за больными была выявлена достоверно положительная динамика характеристик кровотока в ветвях брюшной аорты (ЧС и ВБА), которые ответственны за кровоснабжение слизистой оболочки нижней трети пищевода, страдающей при ГЭРБ.

Как показали результаты статистического анализа, наиболее благоприятно влияла на динамику показателей максимальной скорости кровотока в чревном стволе (% dЧСVmax<sub>1-4</sub>) и верхней брыжеечной артерии (% dBBAVmax<sub>1-4</sub>) терапевтическая схема, включавшая все компоненты рекомендованного лечения, — Б1М1Д1Г1 (рис. 8, 9).

Относительный процент динамики максимальной скорости кровотока в чревном стволе % dЧСVmax<sub>1-4</sub> достигал 35 %, а верхняя граница интерквартильного размаха, как характеристики наиболее типичного значения вариации данного показателя, составила 25 %. Для динамики максимальной скорости кровотока в верхней брыжеечной артерии % dBBAVmax<sub>1-4</sub> аналогичные результаты составили, соответственно, 27 и 9 %. При этой же схеме терапии были получены лучшие показатели динамики индекса резистентности верхней брыжеечной артерии % dBBAI<sub>1-4</sub> — 7,9 %.

Улучшение динамики объемной скорости кровотока в чревном стволе % dЧСVvol<sub>1-4</sub> наблюдали в группе пациентов Б0М1Д1Г0 — 68 и 30 %, соответственно, а улучшение динамики объемного кровотока в верхней брыжеечной артерии % dBBAVvol<sub>1-4</sub> отмечали в группе Б0М1Д1Г1 — 59 и 38 % соответственно (рис. 10, 11).

При этом статистический уровень значимости для соответствующих показателей составил: для % dЧСVmax<sub>1-4</sub> —  $p = 0,003$ ; для % dЧСVvol<sub>1-4</sub> —  $p = 0,0003$ ; для % dBBAVmax<sub>1-4</sub> —  $p = 0,0115$ ; для % dBBAVvol<sub>1-4</sub> —  $p = 0,0440$ ; для % dBBAI<sub>1-4</sub> —  $p = 0,0019$ .

Ухудшение гемодинамических показателей продемонстрировали также больные, пребывавшие на схемах лечения Б0М0Д1Г0, Б0М0Д0Г0.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что на состояние кровотока оказывает влияние модификация образа жизни пациента с регулярным выполнением физической нагрузки, направленной на улучшение кардиогемодинамики. Назначение мелатонина, обладающего мощными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами, также оказалось достаточно эффективным у данного контингента больных.

Как видно, во всех схемах, эффективно воздействующих на клиническую симптоматику ГЭРБ и тяжесть инсомнии, присутствует курс лечения мелатонином, а также мероприятия по коррекции образа жизни пациента. Коррекция антиишемического препарата в данном случае не оказывала достоверного положительного эффекта по результатам отдаленного наблюдения.

Современные данные литературы свидетельствуют о том, что оптимизация терапии пациентов с ГЭРБ на фоне сопутствующей ИБС заключается в коррекции основных звеньев патогенеза данных заболеваний.

В основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), которому способствует несостоятельность запирающего механизма кардии [5], снижение функции антирефлюксного барьера вследствие первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), частые эпизоды спонтанного расслабления НПС, особенно по ночам, снижение клиренса пищевода, повреждающие свойства рефлюктата, снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления [15].

Согласно литературным данным, наиболее эффективной схемой терапии пациентов с ГЭРБ и ИБС является комплексное воздействие на все факторы, вызывающие обострение ГЭРБ, утяжеление клинических проявлений, неблагоприятно влияющих на слизистую оболочку пищево-

да. Имеется ряд сообщений, что при сочетании ГЭРБ с ИБС особую важность приобретает коррекция медикаментозной терапии ИБС, назначение препаратов, минимально воздействующих или нейтральных в отношении тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Известно, что липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы за счет быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте и быстрого проникновения через гематоэнцефалический барьер часто могут вызывать депрессию, избыточную дневную сонливость, бессоницу, а также негативно воздействовать на тонус нижнего пищеводного сфинктера, что ограничивает их применение при инсомнии, тревожно-депрессивных расстройствах, а также при клинических симптомах ГЭРБ [4].

Как показали собственные результаты,  $\beta$ -адреноблокатор не оказывал существенного влияния на клинические проявления ГЭРБ при отдаленном наблюдении, следовательно, коррекция антиишемической терапии не является основной задачей при лечении ГЭРБ у пациентов с сопутствующей ИБС. Гораздо более важными, на наш взгляд, являются мероприятия по модификации образа жизни и включение в схему медикаментозного лечения терапии мелатонином.

Необходимость включения последнего в лечебный алгоритм пациентов с ГЭРБ и ИБС продиктовано важной ролью данного гормона в патогенезе обеих патологий.

Мелатонин как представитель гастроинтестинальных гормонов участвует в регуляции моторной функции пищеварительного тракта, оказывая положительное влияние на его моторику, процессы секреции, пролиферации, цитопротекции. Сообщается, что на фоне комплексного лечения пациентов с ГЭРБ с включением мелатонина наблюдалось не только купирование болевого и диспептического симптомов, но и снижение частоты и интенсивности вегетативных жалоб в виде раздражительности, возбудимости, утомляемости. Отмечена положительная динамика эндоскопической картины заболевания. Авторы связывают данные клинические эффекты с нормализацией уровня данного гормона, который исходно был значительно ниже нормы по результатам исследования уровня 6-СОМ в моче [11]. Доказана высокая эффективность комбинации ИПП с препаратами мелатонина для уменьшения выраженности ночной изжоги как ведущего клинического симптома ГЭРБ и обусловленной ею инсомнии [10]. Собственные исследования также показали, что у больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС уровень мелатонина значительно ниже нормы. Более того, нами было выявлено, что у пациентов с

эрозивной ГЭРБ уровень 6-СОМ достоверно ниже по сравнению с больными НЭРБ ( $p < 0,01$ ). Средние значения 6-СОМ достоверно различаются у пациентов с различными эндоскопическими стадиями эрозивной ГЭРБ ( $p = 0,023$ ). Установлено наличие связи между уровнем 6-СОМ и эндоскопической картиной ГЭРБ, длительностью ИБС, тяжестью инсомнии и депрессивных расстройств у данной категории больных [12].

Интересными и новыми, на наш взгляд, являются данные о частоте синдрома ночного апноэ у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС. СОАГС был диагностирован у 34,5 % больных НЭРБ и у 84,1 % больных эрозивной ГЭРБ. Более тяжелые его проявления отмечались у больных с эрозивной формой заболевания, у которых дефицит мелатонина был более выраженным. Тяжесть ночного апноэ также коррелировала с тяжестью инсомнии и депрессивных расстройств, а те, в свою очередь, также зависели от уровня мелатонина. Таким образом, назначение препаратов мелатонина пациентам с различными формами заболевания (неэрозивной и эрозивной) позволяет положительно воздействовать на целый ряд ключевых звеньев, обуславливающих тяжесть патологии. Собственные исследования показали, что «коморбидные» пациенты (ГЭРБ в сочетании с ИБС) страдают более тяжелой формой СОАГС по сравнению со страдающими изолированной ГЭРБ ( $p < 0,001$ ). Значения индекса кардиального риска СRI у пациентов с сочетанной патологией повышались с возрастом по мере утяжеления клинической симптоматики ГЭРБ (по данным анкетирования) и у пациентов с избыточной массой тела. Также на величину данного параметра влияла длительность «ишемического анамнеза» [6]. Наши данные совпадают с данными других исследователей, отмечающих эффективность применения мелатонина у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При ГЭРБ избыточную массу тела можно рассматривать как фактор риска учащения и удлинения патологических желудочно-пищеводных рефлюксов вследствие повышения внутрибрюшного давления [14]. СОАГС также рассматривают как один из факторов риска неблагоприятного течения ГЭРБ, поскольку при нем также развивается повышенное внутрибрюшное давление [15]. Взаимосвязь между морфологической формой ГЭРБ и ИМТ была выявлена нами в ходе проводимых исследований. Общеизвестно, что ожирение является одной из главных причин возникновения СОАГС. Таким образом, еще одним ключевым моментом в лечении пациентов с ГЭРБ и ИБС, особенно

на фоне СОАГС, являються заходи по корекції їх образу життя для зниження маси тіла і підвищення м'язового тону. Ефективність регулярної фізичної навантаження з виконанням додаткових вправ для тренування м'язів язика і нижньої щелепи, рекомендованих для пацієнтів, страждаючих СОАГС [2], достовірно покращувала тяжкість даного синдрому к концу 24-тижневого періоду спостереження.

### Висновки

1. Комплексний підхід к терапії пацієнтів з ГЭРБ і ИБС з включенням в схему лікування β-адреноблокатора бисопролола в суточній дозі 5 мг, 4-тижневого курсу лікування препаратом мелатоніна N-ацетил-5-метокситриптаміном в дозі 3 мг/сут, регулярних фізических «кардіонавантажень», комплексу вправ для м'язів шиї, язика, нижньої щелепи і дієтотерапії (схема Б1М1Д1Г1) можна рекомендувати в якості оптимального лікування, позитивно впливаючого на ряд патогенетических ланок даних захворювань.

2. Терапія препаратом мелатоніна N-ацетил-5-метокситриптаміном в течение 4 нед дозволяє

статистически достовірно покращити психоемоціональний статус пацієнтів з ГЭРБ і ИБС уже к концу курсу лікування і зберігає свій позитивний ефект в течение 6-тижневого періоду.

3. Додавання к базисній терапії ГЭРБ і ИБС 4-тижневого приєму препарату мелатоніна N-ацетил-5-метокситриптаміна і регулярних фізических навантажень сприяє достовірно покращенню кровотоку в нижній треті їжі, що супроводжується також покращенням клініческої симптоматики ГЭРБ.

4. Комплексне лікування в течение 24 нед (схема Б1М1Д1Г1) дозволяє найбільш значимо зменшити клініческі прояви ГЭРБ, тяжкість синдрому нічного апноє сна і вираженість інсомнії по результатам анкетування у пацієнтів з ГЭРБ і ИБС, разом з тим корекція антиішеміческої терапії з призначенням β-адреноблокатора бисопролола замість уже приймаемого раніше пацієнтом іншого β-адреноблокатора не є обов'язковою.

**Перспективи дальніших досліджень.** Планирується оцінити клініческу ефективність призначення мелатоніна курсами два рази в рік в складі комплексної терапії у пацієнтів з поєднанням ГЭРБ і ИБС.

*Конфлікт інтересів відсутній.*

### Список літератури

- «Алгоритм раннього виявлення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби»: Свідчення № 26148/ Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М. та співавт.— Заявка № 26255; заявлено 03.07.2008, зареєстровано 17.10.2008.
- Бузунов Р.В., Легейда І.В. Храп і синдром обструктивного апноє сна. Учебное пособие для врачей.— М., 2012.— Режим доступа: <http://www.sleep-apnea-guide.com>.
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба 2013 (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги) // Новості медицини і фармації (гастроентерологія).— 2014.— № 489.— С. 49—60.
- Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение // Consilium Medicum.— Т. 5.— № 11.— Режим доступа: <http://medi.ru/doc/091015.htm>.
- Кошель В.И., Пасечников В.Д., Кучерявый В.С. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома обструктивного ночного апноэ во время сна, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Современные проблемы науки и образования.— 2012.— № 6.— Режим доступа: <http://science-education.ru>.
- Крахмалова Е.О., Фадєєнко Г.Д., Измайлова Е.В. Связь эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с уровнем мелатонина и тяжестью обструктивного апноэ сна // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 2.— С. 19—24.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Годило-Годлевский В.А. и др. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме // Клиническая медицина.— 2013.— № 5.— С. 15—21.
- Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— Т. 17.— № 3.— С. 35—40.
- Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения (обзор) // Мед. альманах.— 2012.— № 1.— С. 43—47.
- Старостин Б.Д. Мелатонин в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2011.— № 2—3.— С. 85.
- Сыресеина О.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А. и др. Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Педиатрическая фармакология.— 2012.— Т. 9.— № 1.— С. 77—80.
- Фадєєнко Г.Д., Измайлова Е.В., Крахмалова Е.О. Особенности нарушений сна и депрессивные расстройства у пациентов с изолированной ГЭРБ и в сочетании с ишемической болезнью сердца // Scientific Journal «ScienceRise».— 2015.— Т. 15.— № 10/3.— С. 145—153.
- Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на человеке // Междунар. журн. мед. практики.— 2005.— № 6.— С. 18—20.
- Ai Fujimoto A., Hoteya S., Iizuka T. et al. Obesity and Gastrointestinal Diseases // Gastroenterol. Res. Pract. 2013.— Vol. 2013.— P. 760574.
- Demeter P., Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea // J. Gastroenterol.— 2004.— N 39.— P. 815—820.
- Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy // Neurogastroenterol. Motil.— 2008.— Vol. 20.— N 1.— P. 91—102.
- ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal.— 2013.— N 34.— P. 2949—3003.
- Laine L., Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? // Am. J. Gastroenterol.— 2010.— N 105.— P. 34—41.
- Madanick R.D. Proton pump inhibitor side effects and drug

interactions: much ado about nothing? // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2011.— N 78.— P. 39—49.

20. Vaughan T.L., Farrow D.C., Hansten P.D. et al. Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use

calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 1998.— Vol. 7 (9).— P. 749—756.

### О.В. Ізмайлова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Нові патогенетичні підходи в лікуванні пацієнтів з поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ішемічної хвороби серця

**Мета роботи** — вивчити ефективність різних схем терапії пацієнтів з поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) з урахуванням впливу на низку супутніх патологічних станів і факторів ризику.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 65 хворих з поєднанням ГЕРХ та ІХС, 54 чоловіки та 11 жінок, вік яких коливався від 32 до 89 років (медіана — 63 роки). Діагностичний алгоритм складався з анкетувань з метою виявлення тяжкості ГЕРХ, інсомнії, депресивних розладів. Пацієнтам проводили скринінг-діагностику синдрому обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС) та ультразвукове дослідження кровотоку в гілках черевної аорти, що живлять нижню третину стравоходу. Для лікування застосовували різні варіації схем терапії, спрямованої на корекцію антиішемічного препарату β-адреноблокатора (Б), призначали препарат мелатоніну протягом 4 тиж (М), проводили дієтотерапію (Д) та комплекс лікувальної гімнастики (Г). Пацієнт міг вільно обрати зручну для себе схему терапії. Загальна тривалість спостереження становила 24 тиж.

**Результати та обговорення.** Через 24 тиж лікування було встановлено достовірне покращення ультразвукових швидкісних характеристик кровотоку в артеріях, що живлять «зону інтересу» при ГЕРХ, а саме — нижню третину стравоходу. Найбільш ефективною була схема терапії, що включала всі компоненти корекції способу життя та лікування — Б1М1Д1Г1. Саме при цій схемі було помічено також зменшення тяжкості клінічної симптоматики ГЕРХ та СОАГС. Ефект від прийому мелатоніну було встановлено для параметрів кровотоку в гілках черевної аорти, показників тяжкості інсомнії та депресії за результатами анкетування.

**Висновки.** Комплексний підхід до терапії пацієнтів з ГЕРХ та ІХС із застосуванням β-адреноблокатора бисопрололу, 4-тижневого курсу лікування мелатоніном, регулярних фізичних «кардіонавантажень», комплексу вправ для м'язів шиї, язика, нижньої щелепи та дієтотерапії (схема Б1М1Д1Г1) можна рекомендувати як оптимальне лікування, що позитивно впливає на низку патогенетичних ланок зазначених коморбідних захворювань.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця, синдром апное сну, інсомнія, мелатонін, лікування.

### O.V. Izmailova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## New pathogenetic approach in treating patients with a combination of gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease

**Objective** — to study the effectiveness of various treatment regimens in patients with a combination of gastroesophageal reflux disease (GERD) and coronary artery disease, taking into account the impact of a number of comorbid conditions and risk factors.

**Materials and methods.** The study involved 65 patients with a combination of GERD and coronary artery disease, 54 men and 11 women whose age ranged from 32 to 89 years (median — 63 years). Diagnostic algorithm consisted of a survey to identify the severity of GERD, insomnia, depression. The patients received a screening diagnosis of obstructive sleep apnea/hypopnea (SOAGS) and ultrasound of the blood flow in the abdominal aorta branches that feed the lower third of the esophagus. As a treatment different variations regimens were used, focused at correcting the antiischemic drug β-blockers (B), the drug was administered melatonin for 4 weeks (M), conducted diet therapy (D) and the complex of therapeutic exercises (D). The patient was able to choose a convenient schema therapy. The total duration of followup was 24 weeks.

**Results and discussion.** After 24 weeks of treatment, there was a significant improvement in the ultrasonic velocity of blood flow characteristics in arteries that feed the «zone of interest» in GERD — the lower third of the esophagus. The most effective was the treatment regimen involving all components of the lifestyle interventions and treatment — B1M1D1G1. Exactly in this scheme there was also a decrease in the severity of clinical symptoms of GERD and SOAGS after 24 weeks of treatment. The effect of receiving the melatonin has been set for the parameters of blood flow in the abdominal aorta branches, indicators severity of insomnia and depression as a result of the survey.

**Conclusions.** Complex approach to the treatment of patients with GERD and coronary artery disease with the inclusion in the scheme of treatment of a β-blocker bisoprolol, 4week course of treatment with melatonin, regular «cardio» load, a complex of exercises for the neck muscles, tongue, jaw and dietetics (B1M1D1G1 scheme) can be recommended as the best treatment with positive impact on a number of pathogenetic links of comorbid diseases.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, coronary heart disease, sleep apnea, insomnia, melatonin treatment.