

Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца

И.А.Комиссаренко^{✉1}, С.В.Левченко¹, О.М.Михеева²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

В статье приведен обзор литературы, посвященный проблеме полиморбидности, лечению сочетанной патологии: ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, подбору оптимальной терапии. Акцент сделан на применении ингибиторов протонной помпы как основного метода лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

✉komissarenko@mail.ru

Для цитирования: Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 15–19.

The use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease to ischemic heart disease

I.A.Komissarenko^{✉1}, S.V.Levchenko¹, O.M.Mikheeva²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

The article provides an overview of the literature on the problem of polymorbidity treatment of comorbidity: coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease, the selection of the optimal therapy. Emphasis is placed on the use of proton pump inhibitors as the primary method of treatment of gastroesophageal reflux disease.

Key words: ischemic heart disease, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

✉komissarenko@mail.ru

For citation: Komissarenko I.A., Levchenko S.V., Mikheeva O.M. The use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease to ischemic heart disease. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 15–19.

При выборе лекарственного препарата врач руководствуется патогенетическими механизмами основного заболевания и наличием сопутствующей патологии [1].

В связи с совершенствованием диагностических возможностей, а также наряду с так называемым накоплением болезней с возрастом в большинстве клинических случаев присутствует сопутствующая (коморбидная) патология [2]. Проблема коморбидности широко обсуждается у разных категорий пациентов [3, 4], а ее причинами могут быть анатомическая близость пораженных органов, временная причинно-следственная связь между болезнями и др.

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) встречается в 35–40% случаев и занимает 2-е место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) [5, 6]. По другим данным, распространенность ГЭРБ среди лиц с ИБС, верифицированной с помощью коронароангиографии, варьирует от 30 до 50% [7].

Если заболевания развиваются на соматически отягощенном фоне (как, например, при сочетании ГЭРБ и ИБС, особенно у больных старших возрастных групп), то это вызывает дополнительные сложности в диагностике, тактике ведения данного контингента пациентов независимо от возраста, в частности, подборе адекватного комплексного лечения [6, 8–10].

ГЭРБ занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптомы ГЭРБ обнаруживаются почти у 1/2 взрослого населения развитых стран, а при неуклонном росте заболевания это дает основание относить ее к болезням XXI в. [11]. В последнее десятилетие на разных международных гастроэнтерологических форумах широко обсуждаются вопросы эпидемиологии, диагностики и терапии ГЭРБ. На основании данных крупных метаанализов и принципов доказательной медицины были приняты согласительные документы: Генваль-

ский (1999 г.), Монреальский (2005 г.), Американский (2006 г.), Гшадтский (2008 г.) и др.

Результаты популяционного исследования МЭГРЕ (изучение распространенности ГЭРБ в России), проведенного по международной методологии, продемонстрировали наличие количественных критериев ГЭРБ у 13,3% опрошенных. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом. Если у респондентов до 44 лет количественные признаки ГЭРБ выявляются в 10,8%, то после 60 лет – в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность ГЭРБ достигает 24%. Также отмечено, что большинство респондентов даже при частом возникновении симптомов не придают им существенного значения. К врачу обращались лишь 29,2% респондентов с частой изжогой [7].

По данным А.А.Машаровой (2008 г.), ГЭРБ как единственное заболевание была обнаружена у 95 (36,7%) из 259 больных до 60 лет и лишь у 1 (0,4%) пациента старше 60; $p < 0,0001$. При этом три и более сопутствующих заболевания чаще встречались у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами моложе 60 лет, соответственно 14,3 и 51,4% ($p < 0,0001$). У больных старше 60 лет в структуре сопутствующей патологии преобладают АГ (59,3%) и ИБС (41,1%), требующие постоянного приема соответствующих лекарств. У больных моложе 60 лет ГЭРБ чаще сочетается с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны – хроническим панкреатитом (34,0%), стеатозом печени (21,6%), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анамнезе (18,9%), хроническим холециститом (16,6%) и др. [12].

Е.В.Онучина, С.И.Брикова [13] провели анализ частоты развития осложнений ГЭРБ у пациентов разных возрастных групп. В стационарных условиях были обследованы 1100 человек в возрасте от 60 до 75 лет (средний $69,0 \pm 5,9$ года) и 453 больных в возрасте от 36 до 60 лет (средний $45,6 \pm 9,4$ года). Общее количество осложнений у пожилых лиц достигло 14,5%, а в группе среднего возраста этот показатель составил только 5,7% ($p < 0,001$). Анализ отдельных

осложнений установил наибольшее влияние возрастного фактора на возникновение язв по сравнению со стриктурами и кровотечениями. Полученные данные показали, что ГЭРБ у пожилых пациентов является тяжелым заболеванием, ассоциированным (особенно при эрозивной форме) с повышенным риском развития осложнений.

Близкое анатомическое положение и общность иннервации сердца и пищевода обуславливают триггерное влияние гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) на возникновение коронарной вазоконстрикции и нарушений ритма сердца у лиц с ИБС.

Боль в грудной клетке как проявление ГЭРБ встречается довольно часто и выходит на 2-е место после изжоги. Кардиальный синдром занимает важное место среди атипичных проявлений ГЭРБ и включает в себя не только боль в груди, но и нарушения сердечного ритма функционального характера. Физическая нагрузка может стимулировать ГЭР с последующим развитием боли за грудиной, которая по интенсивности и характеру проявлений может быть аналогична ангинозной, что создает трудности дифференциальной диагностики [7]. 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 [14].

При сочетании ИБС и заболеваний пищеварительной системы для верификации причины загрудинной боли необходимы проведение комплексного обследования, в том числе одновременное проведение суточной электрокардиографии и рН-мониторирования [6, 15], что позволит оценить количество и временную взаимосвязь возникновения рефлюксов и нарушений ритма сердца либо эпизодов преходящей ишемии.

Следовательно, вопросы диагностики и терапии ГЭРБ у больных разных возрастных групп до сих пор остаются спорными, но это особенно актуально у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется широкий спектр сопутствующей патологии, ведущий к недооценке и неверной трактовке симптомов ГЭРБ.

Кроме этого, пожилые больные обычно получают множество препаратов по поводу сопутствующей патологии, что может способствовать появлению или усугублению симптомов ГЭРБ, также возникает проблема риска лекарственных взаимодействий.

Воздействие лекарственных препаратов 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 терапии лиц с коморбидным течением ИБС и ГЭРБ [16].

Известно, что препараты, применяемые для лечения ИБС и АГ, в том числе нитраты и антагонисты кальция, оказывая расслабляющее действие на гладкую мускулатуру пищевода, могут увеличивать количество рефлюксов. У пациентов с полиморбидной патологией данное обстоятельство может приводить к усугублению симптомов ГЭР, следовательно, вопрос лечения пациентов с ГЭРБ приобретает особое значение [10, 17].

Основные средства терапии ГЭРБ – антисекреторные препараты и прокинетики, так как решающая роль в патогенезе данного заболевания принадлежит нарушению моторики пищевода, что способствует возникновению ГЭР и воздействию агрессивного желудочного содержимого на слизистую пищевода. Наиболее эффективными среди антисекреторных препаратов становятся ингибиторы протонной помпы (ИПП), имеющие существенное преимущество перед блокаторами H₂-рецепторов. Об этом свидетельствуют данные метаанализов крупных исследований, нашедших отражение в практических рекомендациях

Американской гастроэнтерологической ассоциации (уровень доказательств: А) [18].

В литературе имеются данные о том, что терапия, направленная на устранение ГЭР, может оказывать положительное действие на течение ИБС, а именно снижать количество эпизодов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца.

В работе О.П.Алексеева и соавт. [19] опубликованы результаты исследования по изучению влияния антисекреторной терапии на течение ИБС. В группе больных с сочетанным течением ГЭР и ИБС чаще, чем при монопатологии, возникали боли в грудной клетке, регистрировался высокий функциональный класс стенокардии, более 1/2 пациентов были рефрактерны к проводимой антиангинальной терапии. Дополнительное назначение ИПП привело к уменьшению количества приступов стенокардии, снижению потребности в нитратах.

Положительное воздействие ИПП на течение ИБС было также продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.Budzyski в 2008 г. Автор показал уменьшение количества эпизодов достоверной депрессии сегмента ST при проведении тредмил-теста в динамике по сравнению с исходными данными на фоне ИПП у лиц с ИБС и ГЭР [20].

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетики и альгинатов [21].

ИПП – препараты, снижающие продукцию соляной кислоты, блокируя водородно-калиевую аденозинтрифосфатазу – H⁺/K⁺-АТФазу (протонная помпа) в париетальных клетках слизистой оболочки желудка, обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств и занимают лидирующее положение в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, таких как ГЭРБ, диспепсия, синдром Золлингера–Эллисона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, панкреатит, повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также заболеваний, при которых показана эрадикация *Helicobacter pylori* [22–25].

ИПП после прохождения через пищевод и желудок, растворяясь в тонкой кишке, поступают через кровеносные сосуды в печень, затем проникают через мембрану обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, концентрируясь во внутриклеточных канальцах париетальных клеток. В секреторных канальцах (при кислотном значении рН) ИПП включаются в протонную помпу, делая ее не способной участвовать в транспортировке ионов, необратимо исключая из процесса секреции соляной кислоты.

ИПП угнетают выработку соляной кислоты на 100%, причем ввиду необратимости взаимодействия с ферментами эффект сохраняется в течение нескольких дней.

Антисекреторное действие ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонной помпы.

Отмена препарата не сопровождается феноменом рикошета, а кислотопродукция восстанавливается в течение нескольких дней после синтеза новых молекул H⁺/K⁺-АТФазы.

Существует 5 типов ИПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол). В настоящее время большинство исследований демонстрирует, что эффективность сопоставимых доз разных ИПП в курсовом лечении кислотозависимых заболеваний одинакова.

Однако ИПП отличаются скоростью наступления и продолжительностью антисекреторного действия, особенности метаболизма, межлекарственного взаимодействия [26], что

нашло отражение в дискуссии по применению антиагрегантной терапии пациентов с ИБС.

Хорошо известно, что обязательными для лечения ИБС, стенокардии являются антитромбоцитарные средства, которые снижают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить образование тромбов в коронарных артериях. В связи с благоприятным соотношением польза/риск ацетилсалициловая кислота в низких дозах становится препаратом выбора в большинстве случаев [27].

Альтернативным антитромбоцитарным препаратом, который не оказывает прямого действия на слизистую оболочку желудка и реже вызывает диспептические симптомы, является клопидогрел. Основным исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность клопидогрела у больных со стабильной коронарной болезнью сердца, было CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [28].

Однако риск желудочно-кишечных кровотечений может повыситься при применении любых антитромбоцитарных средств. Выраженность этого эффекта при лечении клопидогрелом неизвестна в связи с отсутствием плацебо-контролируемых исследований [29]. В случае развития эрозий слизистой оболочки при терапии антиагрегантами и для защиты слизистой желудка могут быть использованы ингибиторы желудочной секреции. Эрадикация *H. pylori* также снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом ацетилсалициловой кислоты [30].

В последние годы было обнаружено и исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и антиагреганта клопидогрела. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ее комбинация с клопидогрелом значительно снижает частоту возникновения рецидивов острого инфаркта миокарда. Для уменьшения риска гастроинтестинальных осложнений больным, получающим такую терапию, назначают ИПП. Поскольку клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450, в основном CYP2C19, прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела [31].

В мае 2009 г. на 32-й Ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательства (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное применение клопидогрела и ИПП значительно увеличивает риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия и коронарная смерть, а также повышает необходимость повторных коронарных вмешательств. Такой вывод был сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных Medco, в котором оценивали риск осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела у больных, перенесших стентирование. Оказалось, что риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, принимавших ИПП совместно с клопидогрелом (n=9862), составил 25%, в то время как у больных, не получавших ИПП (n=6828), риск был ниже – 17,9%. В связи с этим SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится о необходимости дополнительного изучения данной проблемы. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме ИПП (омепразола) и нежелательности использования такой комбинации.

Немного позднее (в июле 2009 г.) был опубликован обзор литературы о взаимодействии ИПП и клопидогрела (PubMed, 1980 – январь 2009, абстракты съезда Американ-

ской ассоциации сердца – American Heart Association, 2008; и научной сессии SCAI, 2009), отмечено, что есть достаточно данных, свидетельствующих, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелом.

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности. Сравнительное исследование *in vitro* ингибирующего эффекта всех 5 ИПП на эти ферментные системы выявило значительные отличия. Было показано, что CYP2C9 ингибируют все ИПП, в меньшей мере – эзомепразол. Наибольшее ингибирующее действие в отношении CYP2C19 проявляет лансопразол, в меньшей степени – омепразол и эзомепразол. Еще ниже эффект рабепразола, однако значительное ингибирующее воздействие на активность CYP2C19 оказывает его тиоэфир, образующийся в ходе неферментного метаболизма. Наименьшее влияние на CYP2C19 оказывает пантопразол.

Таким образом, у больных, принимающих клопидогрел после острого инфаркта миокарда, сопутствующий прием ИПП, ингибирующих цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопразол или рабепразол), повышает риск повторного инфаркта миокарда. Этот эффект не наблюдается при терапии пантопразолом, что связано с механизмом метаболической биоактивации клопидогрела. В связи с этим рекомендовано при необходимости применения ИПП у больных, принимающих клопидогрел, отдавать предпочтение пантопразолу.

В список возможных лекарственных взаимодействий с ИПП входят варфарин, глибенкламид, диазепам, дигоксин, диклофенак, карбамазепин, кофеин, L-тироксин, метопролол, напроксен, нифедипин, оральные контрацептивы, пироксикам, теофиллин, феназон, фенитоин, циклоспорин, этанол и др. Ни с одним из перечисленных препаратов пантопразол не имеет лекарственного взаимодействия [32, 33].

Следовательно, если больному, получающему ИПП, показан одновременный прием других лекарств, препаратом выбора становится пантопразол, профиль взаимодействия которого наиболее хорошо изучен и описан.

Существует определенный алгоритм, согласно которому при необходимости назначения антитромбоцитарной терапии пациенту с ИБС врач должен оценить факторы риска со стороны ЖКТ. При наличии язвенной болезни желательны проведение эзофагогастроуденоскопии с определением *H. pylori* и лечение при его обнаружении. ИПП больному назначают в следующих случаях: если в анамнезе имеются указания на кровотечения из ЖКТ; если пациенту необходима двойная антитромбоцитарная терапия; если больной получает нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии перечисленных факторов, но при возрасте больного старше 60 лет и/или наличии у него ГЭРБ назначение ИПП также рекомендовано для профилактики эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

У всех ИПП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, а с площадью под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [34]. После первого приема ИПП самый высокий показатель AUC у пантопразола, что обеспечивает наибольшую продолжительность его антисекреторного эффекта в дневной и ночной периоды [35, 36].

Пантопразол является наиболее рН-селективным ИПП. Он быстро активируется при низких значениях рН и практически прекращает превращение в активное вещество при рН 5, что ограничивает возможное нежелательное влияние на SH-группы тканей, не имеющих отношения к

секреции соляной кислоты [37]. Эта особенность фармакокинетики делает пантопразол наиболее безопасным при длительной терапии.

По данным С. Calarèse и соавт. (2007 г.) [38], пантопразол является ИПП выбора у пожилых больных. Данный факт нашел подтверждение в работе профессора А.П. Погромава и соавт., в которой продемонстрированы существенное уменьшение изжоги и улучшение качества жизни у пожилых лиц с ИБС и АГ в сочетании с ГЭРБ, что свидетельствует о выраженной действенности пантопразола [39].

Важно отметить, что полипрагмазия, часто наблюдаемая у пациентов пожилого возраста, в ряде случаев способствует низкой комплаентности больных [40]. Неадекватная оценка своего состояния, наличие более тяжелых сопутствующих заболеваний являются причиной самостоятельной отмены терапии. Это в итоге может приводить к кажущейся меньшей клинической эффективности лекарственных средств, применяемых для лечения ГЭРБ. Индивидуальный, рациональный выбор терапии и коррекция схемы лечения сопутствующих заболеваний становятся важной задачей, стоящей перед клиницистом, для решения которой необходим весь комплекс знаний об особенностях патогенеза, манифестации и клинического течения болезней у лиц старшей возрастной группы.

Таким образом, с учетом высокой эффективности при минимально выраженном лекарственном взаимодействии примером рациональной терапии больных сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ является применение пантопразола.

Литература/References

1. Комиссаренко И.А. Особенности лечения ишемической болезни сердца у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. арх.* 2006; 78 (2): 72–6. / Komissarenko I.A. Osobennosti lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh s zabolevaniiami zheludochno-kishechnogo trakta. *Terapevt. arkh.* 2006; 78 (2): 72–6. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справ. поликлин. врача.* 2015; 1: 26–32. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Sprav. poliklin. vracha.* 2015; 1: 26–32. [in Russian]
3. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости медицины и фармации.* 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> / Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> [in Russian]
4. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. *Врач скорой помощи.* 2011; 7: 4–14. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost': ot istokov razvitiia do sovremennogo poniatii. *Kak otsenit' i prognozirovat'.* *Vrach skoroj pomoshchi.* 2011; 7: 4–14. [in Russian]
5. Таранченко Ю.В., Шубина Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ишемической болезнью сердца. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2000; 4: 150. / Taranchenko Yu.V., Shubina E.N. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Ros. gastroenterol. zhurn.* 2000; 4: 150. [in Russian]
6. Таранченко Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. / Taranchenko Yu.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2003. [in Russian]
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги». *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2009; 6: 4–12. / Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Mnogotsentrovoe issledovanie «Epidemiologiia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v Rossii (MEGRE): pervye itogi». *Eksperim. i klin. gastroenterologiia.* 2009; 6: 4–12. [in Russian]
8. Кложев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина, 2004. / Kliuzhev V.M., Ardashev V.N., Briukhovetskii A.G., Mikheev A.A. Ishemicheskaiia bolezni' serdtsa. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
9. Видякина Н.В. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2009; с. 3–24. / Vidiakina N.V. Osobennosti klinicheskogo

- techeniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v sochetanii s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk.* 2009; s. 3–24. [in Russian]
10. Cooke RA, Anggiansah A, Chambers WJ et al. A prospective study of esophageal function in patients with normal coronary angiograms and controls with angina. *Gut* 1998; 42: 323–9.
11. Heartburn across America: a Gallop Organization National Survey. Princeton, NJ: Gallop Organization, 1998.
12. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? *Мед. альманах.* 2010; 1: 127–30. / Bordin D.S. Chto sleduet uchityvat' pri vybore ingibitora protonnoi pompy bol'nomu GERB? *Med. al'manakh.* 2010; 1: 127–30. [in Russian]
13. Онучина Е.В., Брикова С.И. Частота осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных разных возрастных групп. XVII Российская гастроэнтерологическая неделя. 10–12 октября 2011 г. / Onuchina E.V., Brikova S.I. Chastota oslozhenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni (GERB) u bol'nykh raznykh vozrastnykh grupp. XVII Rossiiskaia gastroenterologicheskaiia nedelia. 10–12 oktiabria 2011 g. [in Russian]
14. Udelson JE, Spiegler EJ. Emergency department perfusion imaging for suspected coronary artery disease: the ERASE Chest Pain Trial. *Md Med* 2001; Spring (Suppl.): 90–4.
15. Погромав А.П., Шишлов А.Ю., Стремюхов А.А., Дымшиц М.А. Результаты одновременного pH- и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией. *Клин. медицина.* 2001; 1. / Pogromov A.P., Shishlov A.Yu., Stremoukhov A.A., Dymshits M.A. Rezul'taty odnovremennogo pH- i EKG-monitorirovaniia u bol'nykh s kardialgiei. *Klin. meditsina.* 2001; 1. [in Russian]
16. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 3: 4–13. / Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Kozhevnikova M.V. Ishemicheskaiia bolezni' serdtsa i refluks-ezofagit: slozhnosti differentsial'nogo diagnoza i lecheniia bol'nykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii.* 2011; 3: 4–13. [in Russian]
17. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б. Диагностическая проба с нифедипином для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы при торакалгиях. *Материалы конференции «Перспективные проблемы в гастроэнтерологии».* М., 1994; с. 51. / Komissarenko I.A., Lazebnik L.B. Diagnosticheskaiia proba s nifedipinom dlia vyivleniia gryzhi pishchevodnogo oterstiiia diafragmy pri torakalgiakh. *Materialy konferentsii «Perspektivnye problemy v gastroenterologii».* M., 1994; s. 51. [in Russian]
18. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383–91.
19. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикuleв Д.В. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *НМЖ.* 2006; 7: 7–12. / Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikulev D.V. Sochetannoe techenie ishemicheskoi bolezni serdtsa i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *NMZh.* 2006; 7: 7–12. [in Russian]
20. 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; 127 (2): 233–9.
21. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М., 2010. / Rossiiskaia gastroenterologicheskaiia assotsiatsiia. Diagnostika i lechenie gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. M., 2010. [in Russian]
22. Брискин Б.С., Гарсия Х.С. Возможности использования ингибитора протонной помпы омепразола (лосек) для лечения кровотокающих дуоденальных язв. *Фарматека.* 2005; 4–5 (100): 8–12. / Briskin B.S., Garsiia Kh.S. Vozmozhnosti ispol'zovaniia ingibitora protonnoi pompy omeprazola (losek) dlia lecheniia krovotochashchikh duodena'nykh iazv. *Farmateka.* 2005; 4–5 (100): 8–12. [in Russian]
23. Калмыкова Е.А., Лучинкин И.Г., Сардаров Р.Ш. и др. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений. *Рус. мед. журн.* 2007; 15 (29): 7–11. / Kalmykova E.A., Luchinkin I.G., Sardarov R.Sh. i dr. In'ektsionnye formy blokatorov zheludochnoi sekretsii v profilaktike retsidivov iazvennykh krovotечений. *Rus. med. zhurn.* 2007; 15 (29): 7–11. [in Russian]
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. *Актуальные проблемы гастроэнтерологии.* М., 2012. с. 38–45. / Maev I.V., Andreev D.N., Kochetov S.A., Dicheva D.T. Farmakologicheskie i klinicheskie osnovy primeneniia ingibitorov protonnoi pompy. *Aktual'nye problemy gastroenterologii.* M., 2012. s. 38–45. [in Russian]

25. Охлобыстин А.В. Диагностика и лечение синдрома Золлингера–Эллисона. Рус. мед. журн. 1998; 6 (7): 6–9. / Okhlobystin A.V. Diagnostika i lechenie sindroma Zollinger–Ellisona. Rus. med. zhurn. 1998; 6 (7): 6–9. [in Russian]
26. Булгаков С.А. Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция. Фарматека. 2012; 13: 62–6. / Bulgakov S.A. Fenomen nochnogo kislotnogo proryva na fone lecheniia ingibitorami protonnoi pompy i ego terapevticheskaia korrektsiia. Farmateka. 2012; 13: 62–6. [in Russian]
27. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 7 (111): 1–73. / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa ESC 2013. Ros. kardiol. zhurn. 2014; 7 (111): 1–73. [in Russian]
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348 (1): 329–39.
29. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией. Рац. фармакотерапия в кардиологии. 2006; 4: 71–93. / Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh stabil'noi stenokardiei. Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 4: 71–93. [in Russian]
30. Chan KF. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 937–52.
31. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач. 2010; 7: 78–81. / Masharova A.A., Bordin D.S., Kozhurina T.S. i dr. Preimushchestva pantoprazola v terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Lechashchii vrach. 2010; 7: 78–81. [in Russian]
32. Beil W, Staar U, Sewing KF. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. Eur J Pharmacol 1992; 218: 265–71.
33. Blume H et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Safety 2006; 29 (9): 15–20.
34. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001; с. 14. / Isakov V.A. Ingibitory protonnogo nasosa: ikh svoistva i primeneniye v gastroenterologii. M.: Akademkniga, 2001; s. 14. [in Russian]
35. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2 (6): 482–93.
36. Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998; 23: 19–26.
37. Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 471–83.
38. Calabrese C, Fabbri A, Di Febo G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. Clin Interventions in Aging 2007; 2 (1).
39. Погромов А.П., Батурова В.Ю., Дымшиц М.А. Принципы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ИБС и АГ. РМЖ. 2011; 17: 1072–5. / Pogromov A.P., Baturova V.Yu., Dymshits M.A. Printsipy terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni u bol'nykh IBS i AG. RMZh. 2011; 17: 1072–5. [in Russian]
40. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 31–8. / Arutiunov A.G., Burkov S.G. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 1: 31–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна – ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Михеева Ольга Михайловна – зав. отд-нием диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ МКНПЦ