

Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению

Антропова О. Н., Пырикова Н. В., Осипова И. В.

Статья посвящена оценке взаимосвязей фибрилляции предсердий (ФП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Рассмотрены возможные анатомические взаимодействия, общность факторов риска и механизмы возникновения ФП у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом. Промонстрированы сложности лечения таких больных, поскольку ряд исследований доказали возможность применения ингибиторов протонной помпы при лечении ФП, в других наблюдениях получен аритмогенный эффект данной группы препаратов. Лечение ФП методом катетерной абляции, как правило, усугубляет течение ГЭРБ и может привести к развитию смертельных осложнений. Необходимы крупномасштабные проспективные исследования для дальнейшего и более детального изучения ассоциации ФП и ГЭРБ, а также тактики ведения таких пациентов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):103–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Антропова О. Н.* — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Пырикова Н. В. — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4387-7737, Осипова И. В. — зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 antropovaon@mail.ru

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, RELY — Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy.

Рукопись получена 16.04.2019

Рецензия получена 29.05.2019

Принята к публикации 06.06.2019



Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: association mechanisms, treatment approaches

Antropova O. N., Pyrikova N. V., Osipova I. V.

The article is devoted to assessing the relationship of atrial fibrillation (AF) and gastroesophageal reflux disease (GERD). We studied possible anatomical correlations, common risk factors and mechanisms of AF development in patients with gastroesophageal reflux. We demonstrated the problems of the treatment of such patients, since a number of studies have proved the possibility of using proton pump inhibitors in the treatment of AF. In other cases the arrhythmogenic effect of these drugs was obtained. Treatment of AF by catheter ablation most commonly worsens the course of GORD and can lead to the development of fatal complications. Large-scale prospective researches are needed for further detailed study of AF and GERD associations, as well as tactics for management of these patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):103–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, radiofrequency ablation, atrial fibrillation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Antropova O. N. ORCID: 0000-0002-6233-7202, Pyrikova N. V. ORCID: 0000-0003-4387-7737, Osipova I. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173.

Received: 16.04.2019 **Revision Received:** 29.05.2019 **Accepted:** 06.06.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным нарушением ритма, ее частота составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [1, 2]. К 2030г в странах Европейского союза распространенность ФП может достигнуть 14–17 млн пациентов [3]. ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным — среди мужчин [4].

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и многие другие коморбидные состояния часто являются предрасполагающими факторами для развития ФП, повышают риск рецидивов аритмии, а также увеличивают частоту осложнений. Выявление подобных факторов, их профилактика и свое-

временная коррекция являются необходимым условием для выбора оптимальной стратегии в плане успешного контроля ФП и предотвращения осложнений [5].

В последнее десятилетие возобновился интерес к функциональным взаимоотношениям между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), в частности пищеводом, и сердечно-сосудистой системой. В прошлом предполагаемая связь между заболеваниями верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системой определялась как Ремхельд гастрокардиальный синдром, при котором раздражающий эзофаго-желудочный стимул способен вызывать не только боль в груди, но и сердечные аритмии, повышение артериального

давления. В настоящее время исследователи уделяют все больше внимания закономерностям развития аритмий, связанных с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом, а также вопросам их фармакологической коррекции [6].

Несколько исследований сообщили о корреляции между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ФП. Показано совпадение кислотного рефлюкса с пароксизмом ФП при одновременной рН-метрии и холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) [7]. Обнаружено, что при ряде аритмий вегетативный дисбаланс у пациентов был вызван гастро-эзофагеальным рефлюксом [8]. После коррекции на другие факторы риска продемонстрирована сильная корреляция между ГЭРБ и ФП [9, 10]. В то же время в ретроспективном исследовании с участием 5288 жителей округа Олмстед, Миннесота показало отсутствие корреляции между ГЭРБ и ФП [11].

Таким образом, вопросы взаимосвязи ФП и ГЭРБ нельзя считать изученными из-за ограниченного числа исследований и размеров выборки, но они представляют научный и практический интерес.

Потенциальные общие механизмы между ГЭРБ и ФП

Анатомические взаимодействия. Воспалительные и инфильтративные изменения левого предсердия (ЛП) могут быть связаны с патогенезом ГЭРБ или ФП, особенно когда ЛП находится в контакте с нижним отделом пищевода. Предсердная воспалительная реакция, связанная с хронической ФП, теоретически определяет механизм инициации ГЭРБ через анатомическую связь между пищеводом и ЛП. Задняя стенка ЛП и пищевод разделены слоем ткани толщиной около 5 мм. Точные анатомические отношения между пищеводом и ЛП недостаточно изучены. Данные компьютерной томографии перед процедурой и во время контрастной эзофагограммы показали, что расположение пищевода может отличаться. У некоторых пациентов пищевод близок к левой легочной вене, в то время как у других расположен ближе к правой легочной вене. Параэзофагеальное нервное сплетение, регулирующее моторику желудка, может ветвиться выше или ниже уровня ЛП [12].

При изучении распространенности ФП у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы с 1976 по 2006гг в клинике Майо в Рочестере, авторы пришли к выводу, что развитие ФП часто, особенно у молодых пациентов, указывает на хроническую механическую компрессию ЛП, которая лежит в основе будущей ФП [13]. У пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы аритмии могут быть следствием механической компрессии передней стенки ЛП проходящей по пищеводу пищей. Если это происходит регулярно и продолжается длительно,

на протяжении многих лет, то может привести к хронической ишемии данной зоны с последующим формированием патологических путей возбуждения миокарда по типу re-entry [14].

Автономная активация. Возникновение аритмий у пациентов с ГЭРБ связано с дисбалансом вегетативных влияний на сердце. Процесс может быть запущен воздействием рефлюктанта на рефлексогенные зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, опосредуемых через *nervus vagus*.

Химическая, электрическая и механическая стимуляция пищевода изменяет симпатовагальный баланс. Несколько наблюдений подтверждают важную роль автономной нервной системы для инициации и поддержания ФП. Влияние вагусной стимуляции на предсердную рефрактерность неоднородно, поскольку распределение парасимпатических нервных окончаний и/или мускариновых рецепторов различно. Повышенная активация блуждающего нерва, присутствующая у пациентов с ГЭРБ, создает аритмогенный субстрат для механизма re-entry, и, тем самым, увеличивает риск ФП.

Стимуляция соляной кислотой связана с увеличением активности блуждающего нерва [15]. Гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает местный воспалительный процесс, который может непосредственно изменить вегетативную иннервацию слизистой оболочки пищевода и стимулировать соседние блуждающие нервы. Такая чрезмерная стимуляция блуждающего нерва создает основу для возникновения и поддержания ФП [16, 17].

Хотя и симпатические и парасимпатические компоненты могут играть роль в развитии ФП, холинергический компонент, по-видимому, является наиболее важным для начала ФП. Электрическая стимуляция ганглиозных сплетений ЛП (расположены на задней стенке ЛП, близко к пищеводу) или вегетативных нервных окончаний вызывают спонтанную стимуляцию легочных вен с последующим развитием ФП [18]. Желудочно-пищеводный рефлюкс может быть триггером для ФП при пароксизмальной ФП.

Холинергические мускариновые рецепторы являются первичными медиаторами парасимпатического контроля сердца. Стимуляция мускаринового рецептора ацетилхолином активирует G-белок-зависимые токи калия, приводящие к сокращению продолжительности и эффективности рефрактерного периода миокарда предсердий [16].

Менее известно, что и ФП может определить возникновение ГЭРБ, поскольку увеличенное ЛП может сдавливать или раздражать соседние нижние отделы пищевода [19].

Воспаление. Еще одно предположение состоит в том, что в результате рефлюкс-эзофагита в стенке пищевода развивается воспалительный процесс,

который способен переходить на близко расположенную стенку ЛП, что может индуцировать развитие ФП. Наблюдательные исследования также предполагают, что не симптомы ГЭРБ в целом, а конкретно эндоскопические признаки эзофагита связаны с повышенным риском для ФП и могут вызывать и поддерживать аритмию [15]. Распространение местного воспалительного процесса через пищеводную стенку может также вызвать местный перикардит или миокардит предсердия из-за близости пищевода к ЛП.

У пациентов с ФП без структурной болезни сердца миокардит может быть выявлен у 66% пациентов. Было показано, что цитокины играют важную роль в патофизиологии ФП [16, 20]. Воспаление слизистой оболочки пищевода влияет на местные рецепторы, которые могут вызывать афферентно-эфферентные рефлекторные механизмы. Известно, что воспалительные факторы, включая окислительный стресс, лейкоциты и цитокины, такие как интерлейкин (IL)-6, IL-8, могут определять возникновение ГЭРБ [21].

Таким образом, ФП и ГЭРБ могут рассматриваться как комплементарные партнеры, имеющие общие воспалительные медиаторы, которые поддерживают и приводят к прогрессированию этих болезней.

Общие факторы риска

Многие клинические и эпидемиологические исследования выяснили, что значительный процент пациентов с ФП имеют сосуществующие заболевания, такие как метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, апноэ сна [5].

С развитием ГЭРБ соотносятся эти же распространенные заболевания: ожирение [22], метаболический синдром [23], апноэ сна [24]; ожирение повышает градиент гастроэзофагеального давления [25].

Эти заболевания, связанные с образом жизни, ускоряются провоспалительными, прокоагулянтными и профибротическими медиаторами, изменяющими также предсердную электрофизиологию и микроструктуру, способствующие структурному ремоделированию при ФП.

Подходы к лечению пациентов с ГЭРБ и ФП

Тактика ведения пациентов, имеющих ассоциацию ГЭРБ и ФП, представляет важную нерешенную до конца проблему [15]. Доказано, что коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ожирения, предотвращает рецидивирование и прогрессирование ФП и улучшает исход аблации [26, 27]. Вместе с этим, изменение образа жизни и снижение массы тела следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения [28].

Влияние антисекреторной терапии на ФП. Ряд авторов считают, что кислотосупрессивная терапия, применяемая для лечения ГЭРБ, оказывает положительные эффекты при ФП [29]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут представлять собой дополнение к стандартному антиаритмическому лечению за счет улучшения симптомов, связанных с ФП [7, 8, 30] (табл. 1), и облегчения восстановления синусового ритма, с тем преимуществом, что они менее дороги и имеют меньше побочных эффектов [31].

Эти исследования показывают, что терапевтические эффекты ИПП при ФП опосредуются устранением триггера кардиогастрального рефлекса, вызванного кислотным рефлюксом. Помимо кислотосупрессии путем блокирования протонного насоса (K⁺/H⁺-АТФазы) в слизистой оболочке желудка, ИПП оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие [32], *in vitro* блокируют выработку оксида азота и уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов [33]. Сканирующая электронная микроскопия выявила лейкоцитарную инфильтрацию в эндотелии ЛП у пациентов с клапанными ФП после операции на открытом сердце по замене клапана [34]. ИПП способны подавлять активность лейкоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, которые опосредованно активируются при изменении внутриклеточного уровня pH и гомеостаза [29]. Участие K⁺/H⁺-АТФазы в регуляции функции сердца было подтверждено в лабораторных условиях: желудочные изоформы K⁺/H⁺-АТФазы и рецепторы для связывания ИПП присутствуют в клетках сердца млекопитающих. Ученые пришли к заключению, что ИПП могут иметь антиаритмический и кардиопротективный эффекты [35].

Однако не во всех исследованиях четко доказан положительный эффект ИПП при сочетании ГЭРБ и ФП [36, 37] (табл. 1), высказываются предположения по поводу потенциального проаритмического эффекта ИПП [38]. Возможный механизм связан с тем, что они вызывают гипомагниемия и сопутствующие электролитные нарушения, включая гипокальциемия и гипокалиемия, провоцируя опасные для жизни аритмии [39, 40].

Точный патогенез гипомагниемии до сих пор неясен, в нескольких сообщениях было предложено индуцированное ИПП нарушение всасывания магния в ЖКТ. Хотя большинство перорального магния абсорбируется пассивно через парацеллюлярные пути между энтероцитами, ИПП влияют на работу второй транспортной системы магния — трансклеточных катионных каналов, которые позволяют адаптироваться к низкому потреблению магния путем увеличения фракционного поглощения магния. Считается, что хроническое использование ИПП ухудшает этот адаптивный кишечный ответ на низкое потребление магния с пищей [41-44].

Таблица 1

Исследования по применению ИПП у пациентов с ГЭРБ и ФП

Год	Авторы	Дизайн исследования	Основные результаты
Исследования, в которых получен положительный эффект от применения ИПП			
2006	Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, et al.	Обсервационное проспективное контрольное исследование. 32 пациента с ГЭРБ и аритмией и 9 пациентов только с ГЭРБ. Для установления ГЭРБ использовались валидированные анкеты и эндоскопия; проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, манометрию пищевода, кислотную перфузию пищевода и 24-часовой мониторинг pH. В течение 3 мес. назначали максимальную дозу ИПП.	Терапия ИПП была эффективна у 56% пациентов со значительным снижением кардиальных симптомов.
2006	Gerson LB, Friday K, Triadafilopoulos G.	Обсервационное проспективное. У 3 пациентов была ассоциация изжоги, кислотной регургитации и учащенного сердцебиения. Пациенты прошли одновременно амбулаторную 24-часовую пищеводную pH-метрию и холтеровское мониторирование. Антирефлюксная терапия — не менее 7 дней.	Симптомы ГЭРБ и ФП уменьшились на фоне терапии омепразолом.
2015	Chen KP, Lee J, Mark RG, et al.	Многопараметрический мониторинг Базы данных по интенсивной терапии (MIMIC-II). 8457 пациентов, принимающих ИПП или блокаторы H2-гистаминовых рецепторов.	Использование ИПП и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов не было связано с повышенным риском аритмии (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,72-1,01, p=0,07; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,66-1,18, p=0,40, соответственно).
Исследования, в которых не получен положительный эффект ИПП			
2010	Marcus GM, Smith MM, Scheinman MM, et al.	“Случай-контроль”, применение ИПП у 80 пациентов с фокальной тахикардией, контрольная группа — пациенты с рецидивирующими нарушениями ритма, обусловленными анатомическими аномалиями. ЭКГ в 12 отведениях и электрофизиологические исследования.	Доля пациентов с фокальными предсердными тахикардиями на ИПП была значительно выше, чем в контрольной группе (p=0,009). После поправки использование ИПП было связано с большей вероятностью фокальной аритмии (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2-11,1, p=0,025) и фокальной предсердной аритмии (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,3-15,7, p=0,018).
2012	Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al.	Проспективное. 29688 пациентов с ГЭРБ из тайваньской Национальной базы данных медицинского страхования. Контрольная группа — 29597 человек без ГЭРБ или аритмий в анамнезе. ГЭРБ диагностировали с помощью кодов МКБ-9, а ФП — МКБ-9, ЭКГ и Холтеровского мониторирования. Прием ИПП и наблюдение в течение трех лет.	У получавших терапию ИПП был повышенный риск развития ФП (ОР=1,46; 95% ДИ 1,15-1,86, p=0,002). Пациенты с ГЭРБ, не получавшие ИПП, не имели повышенного риска развития ФП.
2015	Odashiro K, Yasuda S, Yokoyama T, et al.	Одноцентровое. Пациенты с ФП и ГЭРБ (n=27). Опросники по симптомам ГЭРБ и ФП до и после терапии ИПП в течение 3 мес. Из этой группы отобраны 5 пациентов с кардиостимуляторами на фоне продолжающейся терапии ИПП 6 мес.	Общие симптомы ГЭРБ (p<0,001), рефлюкс (p<0,001) и регургитация (p=0,013) были значительно снижены на фоне ИПП. Также уменьшилась субъективная частота и продолжительность (p=0,001), тяжесть (p<0,001) симптомов ФП. Анализ данных устройства не подтвердил значительных изменений, касающихся количества (p=0,138) и максимальной продолжительности (p=0,345) пароксизмов ФП.

Феномен гипокальциемии, вторичной по отношению к гипомагниемии, развивается из-за функционального гипопаратиреоза [45], а также из-за снижения биодоступности кальция в условиях ахлоргидрии желудка [46].

Влияние терапии ФП на ГЭРБ. К немедикаментозным методам лечения ФП относится радиочастотная абляция (РЧА). Выделяют три основных механизма негативного влияния РЧА на течение ГЭРБ: 1) перизофагеальное повреждение блуждающего нерва, 2) прямое термическое повреждение слизистой пищевода и 3) формирование кардио-эзофагеального свища [18, 47] (табл. 2). Сама процедура РЧА может привести к увеличению числа новых случаев ГЭРБ на 19%, поскольку появление рефлюкса связано с прямой стимуляцией блуждающего нерва

и снижением тонуса сфинктера пищевода, а также с длительным лежачим положением пациентов во время процедуры. При этом “вагальный ответ” может быть вызван как прямым стимулом к блуждающему нерву, который прилегает к сердцу, так и термическим повреждением блуждающих нервных волокон пищевода, создающим дисбаланс в пользу возбуждающей иннервации, вызывая характерные изменения моторики пищевода [48].

Еще одним пищеводным поражением, вызванным процедурой абляции, считается термическая травма, варьирующая по тяжести от эритемы, эзофагита, изъязвления до некроза и зависит от техники РЧА, а также от максимальной энергии, поступающей на заднюю стенку ЛП. Некоторые авторы полагают, что изъязвление пищевода может быть

Таблица 2

Результаты применения и осложнения РЧА у пациентов с ФП

Год	Авторы	Дизайн исследования	Основные результаты
2013	Reddy YM, Singh D, Nagarajan D, et al.	Проспективное исследование случай-контроль. 30 пациентов с ФП с ГЭРБ и/или СРК (1 группа), 30 пациентов с ФП без ГЭРБ или СРК (2 группа).	Во время РЧА больше пациентов в 1 группе имели "вагальный ответ" (60 против 13%; $p < 0,001$). Через 1 год 93% пациентов не имели признаков ФП без различий между обеими группами.
2014	Knopp H, Halm U, Lamberts R.	Когортное. 425 пациентов с симптоматической ФП, перенесших РЧА левого предсердия. Всем выполнена ФГДС через 1-3 дня после процедуры. Пациенты не имели симптомов заболевания ЖКТ.	Патологические признаки наблюдались у 77% пациентов и включали эрозию желудка (22%), эритему пищевода (21%), гастропарез (17%), грыжу пищевода (16%), рефлюкс-эзофагит (12%), термическое пищеводное поражение (11%) и подозрение на пищевод Барретта (5%).
2015	Tolone S, Savarino E, Docimo L.	Клинический случай. 65-летний мужчина с резистентной к лекарственным средствам пароксизмальной ФП. Перед процедурой РЧА прошел манометрию высокого разрешения и импеданс-рН. Патологии не выявлено.	Через 8 недель манометрия показала спастические гиперконтрактивные сокращения, в то время как мониторинг импеданс-рН дал отрицательный результат на ГЭРБ.
2015	Chavez P, Messerli FH, Dominguez AC, et al.	Систематический обзор наблюдательных случаев АЭФ после процедур абляции в соответствии с протоколом PRISMA, 53 случая.	Средний интервал между процедурой и осложнением составлял 20 ± 12 дней. АЭФ наблюдалась у 12 пациентов, которым была проведена хирургическая РЧА, и у 41 пациента с чрескожной РЧА. Лихорадка ($n=44$), неврологические нарушения ($n=27$) и гематома ($n=19$). Компьютерная томография грудной клетки ($n=27$) была предпочтительным диагностическим тестом. Пациенты, которым не выполнена операция, чаще имели смертельный исход (34% против 83%; $p < 0,05$).
2017	Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al.	Обзор литературы в PubMed и Embase. Из 628 ссылок были идентифицированы 120 случаев ФП с использованием катетерной абляции.	Клиническая картина АЭФ возникла на 21 день: лихорадка (73%), неврологические (72%), желудочно-кишечные (41%) и сердечные (40%) симптомы.
2017	Orosey M, Garg L, Agrawal S, et al.	Два клинических случая. 1) 46-летний мужчина с постоянной ФП и множественной кардиоверсией перенес катетерную абляцию. 2) 63-летняя женщина с пароксизмальной ФП перенесла абляцию с легочной изоляцией вен.	1) Постабляционная ЭГД выявила язву пищевода 1,3 см. 21 день спустя появились неврологические симптомы, ФГДС подтвердила наличие АЭФ. 2) Через 1 мес. по ФГДС — язва пищевода, во время экстренной операции — дефект левого предсердия.

Сокращения: АЭФ — атрио-эзофагеальная фистула, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СРК — синдром раздраженного кишечника, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия.

потенциальным предшественником угрожающего жизни состояния — атрио-пищеводного свища [49, 50] с долей осложнений 0,03-1,5% в год [51, 52]. Смерть, как правило, неизбежна, хотя возможно выживание при своевременной диагностике и экстренной хирургии.

Клиническим проявлением ГЭРБ является боль в груди, в связи с чем врачи общей практики ошибочно могут назначать этим пациентам сердечные препараты. Хотя блокаторы кальциевых каналов и нитраты могут быть эффективными при болях в грудной клетке за счет устранения спастической моторики пищевода [53], эти препараты являются причиной расслабления нижнего пищеводного сфинктера и увеличения кислотного рефлюкса [54].

Ряд авторов показали, что прием антикоагулянтов, в частности варфарина, является независимым фактором риска симптоматических ГЭРБ [54]. Исследование RELY продемонстрировало, что на фоне дабигатрана отмечено повышение частоты гастроэнтерологических симптомов, таких как диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения моторики

верхних отделов ЖКТ, повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки [55]. Данные проблемы возникли у 16,9% больных, а 4% вообще пришлось прекратить терапию дабигатраном. Аналогичные результаты получили японские врачи: дабигатран-индуцированный эзофагит выявлялся в ходе 20% эндоскопических исследований [56].

Причины гастроэнтерологических побочных эффектов дабигатрана до конца неясны. Предполагалось, что это связано с выходом из капсулы винной кислоты и раздражением слизистой оболочки. Считается, что если дабигатран принимать в соответствии с рекомендациями (в вертикальном положении, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды), то можно значительно минимизировать неблагоприятные эффекты. Также к терапии следует добавлять ИПП, хотя их влияние на уменьшение побочных явлений не доказано [57].

Заключение

Клиницисты должны знать о возможном кардиогастральном взаимодействии ГЭРБ и ФП. Перспективы связаны с необходимостью дальнейших иссле-

дований, чтобы определить, существуют ли истинные (независимые от сопутствующих заболеваний) причинно-следственные связи, может ли помочь идентификация и лечение ГЭРБ, особенно эзофагита, в восстановлении и удержании синусового ритма. Важно установить, играет ли фармакологический или нефармакологический потенциал лечения ГЭРБ роль для долгосрочного управления ФП

у пациентов. Требуется крупномасштабные проспективные исследования для определения показаний к применению ИПП для определенной группы пациентов с ФП.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, et al. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-08. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-47. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Shapovalova MM. Gastroesophageal reflux disease and neurogenic cardiac arrhythmias (literature review). *Young scientist*. 2014;5:165-7. (In Russ.) Шановалова М.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нейрогенные аритмии сердца (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014;5:165-7.
- Gerson LB, Friday K, Triadafilopoulos G. Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:828-32. doi:10.1097/O1.mcg.0000225571.42890.a5.
- Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, et al. Esophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2006;24:361-70. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02987.x.
- Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, et al. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin Cardiol*. 2009;32:584-7. doi:10.1002/clc.20660.
- Shimazu H, Nakaji G, Fukata M, et al. Relationship between atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: a multicenter questionnaire survey. *Cardiology*. 2011;119:217-23. doi:10.1159/000331497.
- Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, et al. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1207-11. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.048.
- Daoud EG, Hummel JD, Houmsse M, et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:975-80. doi:10.1016/j.hrthm.2008.03.058.
- Roy RR, Sagar S, Bunch TJ, et al. Hiatal hernia is associated with associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *J Atr Fibrillation*. 2013;6:894. doi:10.4022/jafib.894.
- Samsonov AA, Yureneva-Tkhorzhhevskaya TV. A modern view on the cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9. (In Russ.) Самсонов А.А., Юренива-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9.
- Linz D, Hohl V, Vollmar J, et al. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace*. 2017;19:16-20. doi:10.1093/europace/euw092.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
- Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79:495-502. doi:10.1253/circj.CJ-15-0138.
- Reddy YM, Singh D, Nagarajan D, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with gastroesophageal reflux disease or irritable bowel syndrome: the heart to gut connection! *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:259-65. doi:10.1007/s10840-013-9807-5.
- Floria M, Drug VL. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3154-56. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3154 6.
- Aldhoun B, Melenovsky V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59:1-12.
- Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:523-9. doi:10.1097/FJC.0000000000000313.
- Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2111-22. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01946.x.
- Moki F, Kusano M, Mizuide M, et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2007;26:1069-75. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03454.x.
- Shepherd KL, James AL, Musk AW, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011;20:241-9. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.
- Ayazi S, Tamhankar A, DeMeester SR, et al. The impact of gastric distension on the lower esophageal sphincter and its exposure to acid gastric juice. *Ann Surg*. 2010;252:57-62. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e3e411/.
- Fioravanti F, Brisinda D, Sorbo AR, et al. Compliance in weight control reduces atrial fibrillation worsening: a retrospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:711-6. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.007.
- Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2899-906. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.047.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *RJGGK*. 2017;27(4):75-95. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(4):75-95. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
- Lin K, Chen X, Zhang L, et al. Proton pump inhibitors as also inhibitors of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2013;718:435-40. doi:10.1016/j.ejphar.2013.07.043.
- Chen KP, Lee J, Mark RG, et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Cardiac Arrhythmia in Critically Ill Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(7):774-9. doi:10.1002/jcph.479.
- Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L, et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9592-99. doi:12.3748/wjg.v20.i28.9592.
- Alshekhami M. PPI: Non-Classical Uses. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;6(4):00205. doi:10.15406/ghoa.2017.06.00205.
- Min JY, Ocampo CJ, Kernet RC, et al. Omeprazole Has Anti-Inflammatory Effects on Type 2 Cytokine-Stimulated Human Airway Epithelial Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):AB81. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1197.
- Sonoda Y, Teshima Y, Abe I, et al. Macrophage infiltration into the endothelium of atrial tissue in atrial fibrillation. *Circ J*. 2017;81:1742-44. doi:10.1253/circj.CJ-16-1072.
- Jeremic N, Petkovic A, Srejovic I, et al. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30:266-75. doi:10.5935/1678-9741.20150020.
- Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2012;7:e47575. doi:10.1371/journal.pone.0047575.
- Odashiro K, Yasuda S, Yokoyama T, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disorder in arrhythmic patients and adjunctive effects of proton pump inhibitors on comorbid atrial fibrillation. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2015;4:644-50. doi:10.18203/2319-2003.ijbcp20150365.
- Marcus GM, Smith LM, Scheinman MM, et al. Proton pump inhibitors are associated with focal arrhythmias. *J Innovations Card Rhythm Manage*. 2010;1:85-9. doi:10.19102/icrm.2010.011206.
- Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2016;8(4):169-74. doi:10.6065/apem.2012.174.249.

40. William JH, Danziger J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: a clinical review. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:660-8. doi:10.1002/jcph.672.
41. Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, et al. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis? *Eur J Intern Med*. 2016;30:99-103. doi:10.1016/j.ejim.2016.01.026.
42. Ayuk J, Gittoes NJ. Treatment of hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:691-5. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.025.
43. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol*. 2016;5:152-7. doi:10.5527/wjn.v5.i2.152.
44. Atkinson NS, Reynolds DJ, Travis SP. "Lemonade legs": why do some patients get profound hypomagnesaemia on proton-pump inhibitors? *Intest Res*. 2015;13:227-32. doi:10.5217/ir.2015.13.3.227.
45. Diniotis B, Sternberg E, Shakuntala S, et al. Hypocalcemia in malignancy-unexpected but common. *Cureus*. 2015;7:e442. doi:10.7759/cureus.442.
46. Toh JW, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3:243-53. doi:10.1093/gastro/gou054.
47. Knopp H, Halm U, Lamberts R. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients. *Heart Rhythm*. 2014;11:574-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.010.
48. Tolone S, Savarino E, Docimo L. Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Elicited "Jackhammer Esophagus": A New Complication Due to Vagal Nerve Stimulation? *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(4):612-5. doi:10.5056/jnm15034.
49. Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm*. 2018;35(1):43-51. doi:10.1002/joa3.12125.
50. Chavez P, Messerli FH, Dominguez AC, et al. Atrioesophageal fistula following ablation procedures for atrial fibrillation: systematic review of case reports. *Open Heart*. 2015;2(1):e000257. doi:10.1136/openhrt-2015-000257.
51. Orosey M, Garg L, Agrawal S, et al. Atrioesophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med*. 2017;18:115-22. doi:10.3909/ricm0883.
52. Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al. Atrioesophageal fistula: clinical presentation, procedural characteristics, diagnostic investigations, and treatment outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:pii:e005579. doi:10.1161/circep.117.005579.
53. Maradey-Romero C, Fass R. New therapies for non-cardiac chest pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:390. doi:10.1007/s11894-014-0390-4.
54. Nakaji G, Fujihara M, Fukata M, et al. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49:555-62. doi:10.5414/CP201558.
55. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:246-52. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.021.
56. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, et al. Dabigatrn-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:610-4. doi:10.1111/jgh.13024.
57. Novikova NA, Volovchenko AN, Aldakovskiy VI. Gastroenterological complications of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;118(6):57-63. (In Russ.) Новикова Н. А., Воловченко А. Н., Олдаковский В. И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;118(6):57-63.