



УДК 616.33-002-085



ТКАЧ С.М.

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ

Резюме. Статья посвящена проблемам лечения синдрома диспепсии. Поскольку в последнее время у большинства больных функциональной диспепсией отмечается сочетание симптомов эпигастрального болевого синдрома и постпрандиального дистресс-синдрома, на практике значительно чаще в качестве первой линии эмпирического лечения применяется комбинированная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) и прокинетиками. В этом отношении очень удобен прием готовых комбинированных препаратов, таких как Омез Д или Омез ДСР, содержащих ИПП и безопасную дозу домперидона.

Ключевые слова: диспепсия, Маастрихтский консенсус, ингибиторы протонной помпы, прокинетики.

Диспепсия — это один из наиболее частых симптомокомплексов, которые встречаются в практике внутренней медицины. Она включает в себя такие симптомы, как боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения после еды, раннего насыщения, отрыжка, изжога, тошнота, вздутие в эпигастрии. Эти симптомы в разных странах обнаруживаются у 12–54 % населения и являются причиной 4–10 % всех обращений за медицинской помощью. Считается, что в среднем диспепсией страдает до 20–40 % взрослого населения развитых стран [11].

Диспепсия не является специфичным синдромом и может встречаться при различной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как структурной, так и функциональной. Исходя из современных представлений, диспепсия — это не только синдром какого-то заболевания, а чаще всего — самостоятельная функциональная патология, при которой каких-либо органических изменений со стороны гастродуоденальной зоны не обнаруживается, то есть она носит функциональный характер. Примерно у 40–50 % больных диспептические явления обусловлены органической патологией. В таких случаях наиболее частыми причинами диспепсии являются язвенная болезнь и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Реже в качестве потенциальных причин органической диспепсии выступают панкреатические и били-

арные расстройства, прием медикаментов, опухоли ЖКТ и другие расстройства [11, 13].

Для обозначения диспепсии как предварительного диагноза, то есть для описания диспептического симптомокомплекса у первичного больного, рекомендуется использовать первичный синдромный диагноз — «неисследованная диспепсия». Этот диагноз ставится всем больным при первичном посещении врача, до проведения лабораторного и инструментального обследования, позволяющего определиться с окончательным клиническим диагнозом. Этот первичный синдромный диагноз требует либо эмпирического симптоматического (антисекреторные средства, прокинетики) или антихеликобактерного лечения, либо дальнейшего дообследования пациента (в первую очередь — проведения верхней эндоскопии) с целью установления органических или функциональных причин диспепсии.

Как уже было отмечено, примерно у 50–60 % пациентов с диспепсией каких-либо структурных патологических отклонений при эзофагогастродуоденоскопии и ультразвуковом исследовании не выявляется. Такие больные трактуются как пациенты,

© Ткач С.М., 2016

© «Гастроэнтерология», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

страдающие функциональной диспепсией (ФД), которая в МКБ 10-го пересмотра выделена в отдельную нозологическую форму под шифром К30. По данным зарубежных исследователей, ФД страдает примерно 10–20 % всего населения развитых стран, причем ею болеют в основном лица молодого и среднего возраста, то есть наиболее трудоспособная часть населения.

ФД — синдромный диагноз, основанный на симптомах и исключении возможных причин органической патологии. ФД всегда проявляется клинически, она очень часто снижает качество жизни, хотя, как правило, редко переходит в органическую патологию. При ФД почти никогда не бывает одиночного симптома, у 99 % больных встречается 2 и более симптома, у 80 % — более 5 симптомов, в это понятие входят также изжога и регургитация. Поэтому в настоящее время ФД, согласно Римским критериям III, определяется не просто как «боль и дискомфорт строго в эпигастрии», а как наличие по меньшей мере в течение 3 месяцев за последние полгода одного или более диспептического симптома, которые происходят из гастродуоденальной зоны (чувство тяжести после приема пищи; чувство раннего насыщения; эпигастральная боль; жжение в эпигастрии), при отсутствии любых органических (по результатам верхней эндоскопии), системных или метаболических изменений, позволяющих объяснить симптомы [11].

Согласно Римским критериям III, ФД подразделяется на 2 субтипа, которые могут накладываться друг на друга: постпрандиальный дистресс-синдром (ФД-ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ФД-ЭБС), соответствующие применявшимся ранее клиническим понятиям «дисмоторная диспепсия» и «язвенноподобная диспепсия». Для ФД-ЭБС характерны боли или чувство жжения в эпигастрии, которые являются интермиттирующими, легкими или умеренными, беспокоят по меньшей мере 1 раз в неделю, не генерализованы и не локализируются в других отделах живота, не облегчаются после дефекации или флатуленции, а также не отвечают критериям диагностики для расстройств желчного пузыря или сфинктера Одди. ФД-ПДС характеризуется чувством тяжести после еды, которое отмечается после однократного приема пищи, возникает по крайней мере несколько раз в неделю, или чувством раннего насыщения, препятствующим окончанию обычного приема пищи, возникающим по крайней мере несколько раз в неделю [11]. В Римских критериях III отмечено также, что в процессе лечения ФД ее симптоматика часто меняется, кроме того, нередко отмечается перекрест симптомов ФД-ПДС и ФД-ЭБС, так называемый «оверлэп-синдром».

Этиология и патогенез ФД до настоящего времени окончательно не изучены. В качестве возможных факторов риска рассматриваются возраст и пол (ФД в 1,5–2,5 раза чаще встречается среди молодых женщин), наследственность (имеет место у 20–25 % пациентов), социальный статус (болеют чаще пред-

ставители «высших» и «низших» социальных прослоек), хронический стресс, повышенная индивидуальная восприимчивость к различным внешним воздействиям, вредные привычки (алкоголь, курение), бесконтрольный прием медикаментов. Патология ФД также изучена недостаточно, хотя не вызывает сомнений то, что она является мультифакториальной. Среди потенциальных патофизиологических факторов ФД выделяют повышение кислотности и нарушение моторики желудка (около 35 %), повышенную висцеральную афферентную чувствительность (около 45 %), нарушение постпрандиальной аккомодации желудка, психологические расстройства и сочетание вышеназванных факторов с инфекцией *H. pylori*, что в разных странах отмечается в 40–60 % случаев [10, 11].

Таким образом, в настоящее время ФД рассматривается как сенсорно-моторное расстройство желудка, включающее в себя висцеральную гиперчувствительность (например, желудочную гиперчувствительность на раздувание баллона) и дисмоторные нарушения (замедление скорости опорожнения желудка и нарушение расслабления его фундального отдела). Наряду с этим сейчас рассматриваются новые механизмы этиопатогенеза при ФД, в частности генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена GNβ3), патология со стороны двенадцатиперстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия), а также нарушение регуляции выделения грелина и снижение уровня постпрандиального серотонина [10].

Ведение больных с диспепсией связано со значительными материальными затратами, львиная доля которых уходит на приобретение и эмпирическое применение различных медикаментов. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется вопросам оптимизации начального эмпирического лечения. В настоящее время ни один фармакологический агент или схема лечения при ФД не могут рассматриваться в качестве панацеи. Исходя из концепции доказательной медицины, из всего многообразия средств и методов, используемых в лечении ФД, следует выделять средства с доказанной и недоказанной эффективностью [1, 7]. Безусловное преимущество при назначении первой линии терапии должны иметь средства и методы с доказанной эффективностью, к которым относятся эрадикация инфекции *H. pylori*, монотерапия кислотоснижающими препаратами, в первую очередь ИПП, а также препараты с прокинетической активностью [4–7, 12].

Согласно положениям, изложенным в Маастрихтском консенсусе IV 2010, наилучшим методом лечения ФД является эрадикация инфекции *H. pylori*, которая может быть рекомендована всем инфицированным больным (степень доказательств — А, 1a) [3]. В одном из последних систематических обзоров литературы по результатам 13 хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследо-

ваний (РКИ), охвативших 3068 *H.pylori*-позитивных больных с ФД, зафиксирована небольшая, но статистически значимая эффективность эрадикации инфекции *H.pylori* (у 36 % больных) по сравнению с плацебо (у 30 % больных) [4, 7]. Небольшое клиническое преимущество и возможность предупреждения возникновения в будущем пептических язв и некардиального рака желудка позволила рекомендовать эту стратегию (*Test&treat*) в качестве первой линии обследования и лечения больных с ФД на уровне семейного врача/врача общей практики.

В феврале 2014 года в г. Киото (Япония) состоялась международная согласительная конференция, основной целью которой стала разработка новой классификации гастритов и достижение глобального консенсуса по диагностике и ведению больных с *H.pylori*-позитивным гастритом и ФД, а также по предупреждению рака желудка. Во втором разделе этого консенсуса, посвященном *H.pylori*-ассоциированной диспепсии, отмечается, что инфекция *H.pylori* сама по себе может приводить к появлению симптоматики у части больных с диспепсией. Данные большинства эпидемиологических исследований показывают четкую ассоциацию между наличием *H.pylori* и неисследованной диспепсией, а эрадикация приводит к небольшому, но статистически значимому улучшению симптоматики у больных с функциональной диспепсией (количество больных, нуждающихся в лечении — от 8 до 12). К сожалению, в настоящее время не существует критериев, позволяющих предсказывать, окажет ли эрадикация симптоматический эффект у больных с ФД или нет. Поэтому в клинической практике пока существует только один путь ведения пациентов — проводить эрадикационную терапию у таких больных и в течение 6 месяцев (среднее время, необходимое для восстановления слизистой оболочки желудка) ждать, произойдет ли полное разрешение симптоматики или будет необходимо дополнительное лечение [9].

В связи с этим в соответствующих положениях Киотского консенсуса рекомендуется отдельно рассматривать *H.pylori*-ассоциированную диспепсию и ФД. Если у *H.pylori*-инфицированного больного с диспепсией при отсутствии структурных изменений со стороны гастродуоденальной зоны после эрадикационной терапии отмечается стойкое улучшение симптоматики (в течение 6–12 мес.), то таких пациентов следует относить к категории больных, имеющих *H.pylori*-ассоциированную диспепсию. Всех других пациентов, не давших первичный ответ на эрадикационную терапию или имеющих рецидив симптоматики, рекомендуется рассматривать как больных с ФД, требующих другого лечения (рис. 1).

Тем не менее, согласно восьмому положению консенсуса, все равно эрадикационное лечение инфекции *H.pylori* следует рассматривать как первую линию лечения у всех больных с диспепсией, инфицированных *H.pylori*, поскольку успешная эрадикация инфекции позволяет вылечить хронический гастрит и значительно уменьшить риск развития пептических язв и рака желудка у большинства больных, улучшить симптоматику у части пациентов, является непродолжительным и относительно безопасным методом лечения [9].

В *H.pylori*-негативных случаях (или при неопределенном *H.pylori*-статусе) в качестве первой линии лечения рекомендуется назначать кислотосупрессивные препараты, наиболее эффективными из которых являются ИПП [5–7]. Один из систематических обзоров 7 больших исследований, охвативших 3241 пациента, показал, что применение ИПП при ФД оказывало статистически значимый клинический эффект (уровень эффективного ответа на ИПП оказался равным 33 %, на плацебо — 23 %), что также позволило рекомендовать их в качестве первой линии лечения [8].

Прокинетики, такие как домперидон, в качестве препаратов первой линии лечения ФД рекомендуют

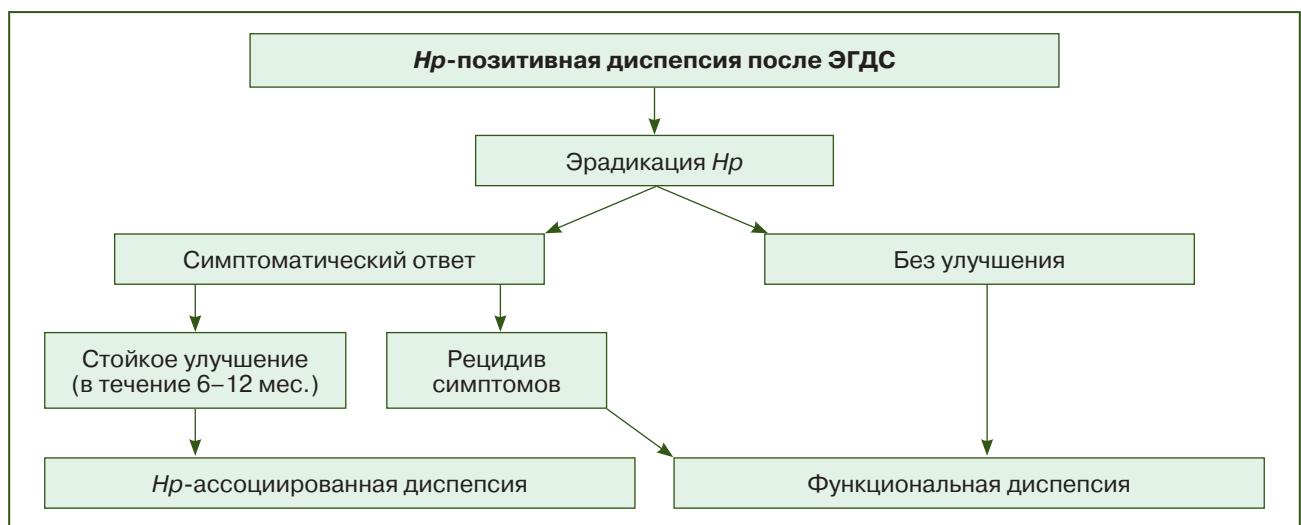


Рисунок 1. Алгоритм ведения больного с *H.pylori*-позитивной диспепсией

применять только при ФД-ПДС, причем желательнее в тех случаях, когда замедление скорости опорожнения желудка подтверждено данными соответствующих исследований (сцинтиграфия или ^{13}C -октановый дыхательный тест). Прокинетики — это препараты, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность ЖКТ и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. Наиболее широко применяются метоклопрамид и домперидон, меньше — итоприд и мосаприд, значительно меньше — эритромицин, прукалоприд, антагонисты 5-HT_3 -рецепторов, антагонисты опиатных рецепторов и рецепторов холецистокинина [4, 7, 12].

В основе механизма действия наиболее известного прокинетики — метоклопрамида лежит блокада D_2 -дофаминовых рецепторов. К сожалению, его широкое применение ограничено побочными эффектами, в частности нередким развитием мышечной слабости и нарушением концентрации внимания, а при использовании в больших дозах — опасностью развития дистонии и экстрапирамидных расстройств, особенно у детей. Поэтому в настоящее время в клинической практике чаще применяют домперидон — селективный антагонист допамина, блокирующий DA_2 -рецепторы в центральной и периферической нервной системе [2, 7, 10]. В отличие от метоклопрамида он почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает нежелательных центральных побочных эффектов. Фармакодинамическое действие домперидона связано с его блокирующим влиянием на периферические допаминовые рецепторы в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную способность желудка и ускоряет его опорожнение, улучшает координированность сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждает возникновение дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, усиливает моторику кишечника и сокращает время кишечного транзита. Домперидон обычно назначают по 10 мг 3 раза в день за 20 минут до еды. Побочные проявления при его применении встречаются редко, а экстрапирамидные нарушения и эндокринные эффекты — лишь в единичных случаях, что позволяет применять его достаточно длительно (28–48 дней). Домперидон не обладает седативным эффектом и может назначаться детям.

Поскольку в последнее время у большинства больных ФД отмечается сочетание симптомов ЭБС и ПДС, на практике значительно чаще в качестве первой линии эмпирического лечения применяется комбинированная терапия ИПП и прокинетики, которая как раз наиболее эффективна при оверлэп-синдроме. В этом отношении очень удобен прием готовых комбинированных препаратов, таких как Омез Д или Омез ДСР (компания Dr. Reddy's), содержащих ИПП и безопасную дозу домперидона. В частности, одна капсула Омеза Д содержит 10 мг домперидона и 10 мг омепразола, в связи с чем прием этого препа-

рата (обычно 3 раза в сутки) оказывает двойной эффект — снижение желудочной кислотности и ускорение опорожнения желудка. Еще более удобен Омез ДСР, выпускаемый в кишечнорастворимых пеллетах и содержащий 30 мг домперидона и 20 мг омепразола. Поскольку Омез ДСР представляет собой препарат пролонгированного действия, он применяется 1 раз в сутки. Длительность курсового лечения Омезом ДСР зависит от клинического ответа на препарат и обычно составляет 4 недели (при необходимости — до 8 недель).

При отсутствии эффекта от первой линии лечения ФД применяются резервные группы препаратов, такие как антифлатуленты, ферментные препараты, антидепрессанты, спазмолитики, цитопротекторы, фитопрепараты, различные виды психотерапии, нетрадиционные методы лечения.

Список литературы

1. *A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, single- and multiple-dose, 4-way crossover study to evaluate the effects of domperidone on cardiac repolarization in healthy subjects. EudraCT number: 2012-001567-70, NCT No: NCT01643889 // Clin. Reg. No.: CR100893*
2. *Arleen M. et al. Clinical experience and cardiovascular safety profile of domperidone therapy for nausea and vomiting // Gastroenterology. — 2014. — 146 (5). — S268.*
3. *Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61 (5). — 646-664.*
4. *Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J., Delaney B., Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews // American Journal of Gastroenterology. — 2003. — 98. — 2621-6.*
5. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M., Delaney B. Systematic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2003. — 17. — 1215-27.*
6. *Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N.J. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia. — a systematic review and economic analysis // Gastroenterology. — 2004. — 127. — 1329-37.*
7. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Sytem. Rev. — 2006. — Oct 18. — CD001960.*
8. *Sakurai K. et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) // BMC Gastroenterol. — 2012 May. — 1. — 12-42.*
9. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on management of Helicobacter pylori gastritis // Gut. — 2015. — 64. — 1353-1367*
10. *Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // Gastroenterology. — 2004. — 127. — 1239-55.*

11. Tack J., Talley N.J., Camilieri M. et al. *Functional Gastrointestinal Disorders* // *Gastroenterology*. — 2006. — 130. — 1466-1479

12. Van Marrewijk C., Mujakovic S., Fransen G.A.J. et al. *Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND*

study): A primary-care-based randomized controlled trial // *Lancet*. — 2009. — 373. — 215-225.

13. Van Roeden S.E. et al. *Domperidone and the risk of sudden cardiac death* // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* — 2013. — 157 (45). — A6770.

Получено 06.02.16 ■

Ткач С.М.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ДИСПЕПСІЄЮ

Резюме. Стаття присвячена проблемам лікування синдрому диспепсії. Оскільки останнім часом у більшості хворих на функціональну диспепсію відзначається поєднання симптомів епігастрального больового синдрому і постпрандіального дистрес-синдрому, на практиці значно частіше як перша лінія емпіричного лікування застосовується комбінована терапія

інгібіторами протонної помпи (ІПП) і прокінетиками. У цьому відношенні дуже зручний прийом готових комбінованих препаратів, таких як Омез Д або Омез ДСР, що містять ІПП та безпечну дозу домперидону.

Ключові слова: диспепсія, Маастрихтський консенсус, інгібітори протонної помпи, прокінетики.

Tkach S.M.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

PRACTICAL APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DYSPEPSIA

Summary. The article deals with the problem of the treatment of dyspepsia syndrome. Since recently the majority of patients with functional dyspepsia have a combination of symptoms of epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome, in practice combined therapy with proton pump inhibitors (PPIs) and prokinetics is used much more of-

ten as first-line empiric treatment. In this respect, administration of ready-to-use fixed combination, such as Omeprazole D or Omeprazole DCR containing PPIs and safe dose of domperidone, is very convenient.

Key words: dyspepsia, Maastricht consensus, proton pump inhibitors, prokinetics.