



УДК 616.33-008.1-053.2

DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112639

Дорофеев А.Э.<sup>1</sup>, Руденко Н.Н.<sup>2</sup>, Куглер Т.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## Функциональная диспепсия. Разные механизмы, комплексное лечение

**Резюме.** Функциональная диспепсия (ФД) является заболеванием с разными преобладающими патогенетическими механизмами. Распространенность ФД достаточно широко варьирует — от 10 до 30 % населения в зависимости от страны и обследованного контингента. Выделяют две формы ФД: постпрандиальный дистресс-синдром, проявляющийся чувством переполнения/раннего насыщения после принятия пищи, и синдром эпигастральной боли — боли/жжения в эпигастрии, которые могут усиливаться после еды. У значимой части пациентов с ФД встречаются проявления обоих синдромов — так называемый *overlap*, или смешанный вариант. В украинской популяции всем больным с диспепсией необходимо проводить диагностику и, при выявлении, обязательную эрадикацию *H. pylori*. У больных с сохраняющейся симптоматикой или исходно не инфицированных хеликобактером, по нашему мнению, в качестве стартовой терапии целесообразно использовать комбинацию «ингибитор протонной помпы + прокинетики». В нашей стране доступна фиксированная комбинация омепразола и домперидона в двух дозировках. Это Омез Д, содержащий по 10 мг обоих компонентов, и более высокодозированный Омез ДСР, содержащий 20 мг омепразола и 30 мг домперидона в виде пеллет замедленного высвобождения.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия; ингибиторы протонной помпы; прокинетики

Среди множества заболеваний желудочно-кишечного тракта примерно в 20 % случаев выявляется гастродуоденальная патология. Подавляющее большинство пациентов с такой патологией предъявляют жалобы на боли, жжение или чувство раннего насыщения/переполнения в эпигастрии, т.е. испытывают симптомы диспепсии. При дальнейшем обследовании у большинства этих пациентов не находят органической патологии, что позволяет поставить диагноз функциональной диспепсии (ФД). Распространенность ФД достаточно широко варьирует — от 10 до 30 % населения в зависимости от страны и обследованного контингента. В 2016 году были опубликованы уже четвертые Римские критерии диагностики и лечения функциональных заболеваний ЖКТ, одна из глав которых посвящена ФД [14]. Диагностические критерии этого заболевания хорошо известны и не претерпели существенных изменений по сравнению с предыдущими рекомендациями Римского

клуба. Выделяют две формы ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), проявляющийся чувством переполнения/раннего насыщения после принятия пищи, и синдром эпигастральной боли (ЭБС) — боли/жжения в эпигастрии, которые могут усиливаться после еды. У значимой части пациентов с ФД встречаются проявления обоих синдромов — так называемый *overlap*, или смешанный вариант.

ФД является заболеванием с разными преобладающими патогенетическими механизмами. До недавнего времени горячо обсуждалось взаимодействие ФД и хеликобактер-ассоциированного гастрита. Наконец, в 2015 году был опубликован Киотский консенсус о хеликобактерном гастрите. В нем четко обозначена роль инфекции в возникновении симптоматики гастрита и в качестве отдельной нозологической формы выделена хеликобактер-ассоциированная диспепсия [15]. В настоящее время выделяют несколько групп патогенетических

© «Гастроэнтерология», 2017  
© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Gastroenterology», 2017  
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Дорофеев Андрей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: dorofeyevand@gmail.com  
For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

механизмов развития ФД. Среди них — нарушение моторики (замедление либо ускорение желудочной эвакуации) и нарушение аккомодации желудка, снижение порога чувствительности периферических рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки к различным раздражениям (соляная кислота, жиры, желчные кислоты, растяжение) и изменение порога центрального восприятия болей. Свою роль в патогенезе ФД может играть развитие микровоспаления слизистой оболочки желудка, не связанное с хеликобактерной инфекцией [14]. Эти патогенетические факторы в разной пропорции встречаются у больных с диспепсией. Так, например, в японском исследовании нарушения аккомодации желудка установлено у 15 % больных, а замедление эвакуации — у 11 % [2]. К сожалению, отсутствует корреляция между клиническими симптомами ФД и преобладающим патогенетическим механизмом. Поэтому в недавно опубликованном Мексиканском консенсусе по ФД указывается на то, что в повседневной клинической практике нецелесообразно исследовать желудочную моторику и секрецию, а стартовую терапию рекомендуется назначать эмпирически [4].

В настоящее время в странах с широкой распространенностью *H.pylori* всем больным с диспепсией рекомендуется проводить тест на наличие инфекции. В случае получения позитивного результата следует обязательно назначить эрадикационную терапию [4, 12, 14, 15]. Успешная эрадикация инфекции приводит к устранению диспептических симптомов у пациентов с хеликобактер-ассоциированным вариантом диспепсии и у части больных способствует нормализации моторики желудка [18]. По нашим данным, в украинской популяции это примерно 24 % больных с диспепсией [1]. При сохранении диспептических симптомов и у пациентов с исходно негативным тестом на инфекцию лечение обычно начинается с антисекреторных препаратов [4, 12, 14]. При сравнении эффективности  $H_2$ -гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП) было показано преимущество последних [6, 13]. Следует отметить, что все ИПП оказались по эффективности сравнимы между собой, причем увеличение дозы не сопровождалось нарастанием эффекта [13]. ИПП относятся к высокобезопасным препаратам с низким риском побочных эффектов. Поэтому экспертами American Gastroenterological Association подчеркивается, что даже при длительном приеме ИПП нецелесообразно контролировать сывороточный креатинин, магний, витамин  $B_{12}$  и плотность костной ткани, а также дополнительно назначать для профилактики потенциальных побочных эффектов какие-либо препараты [8].

Первым ИПП, появившимся еще в 1989 году, был омепразол, поэтому он лучше всего исследован. В настоящее время у больных с ФД проведено 6 рандомизированных клинических исследований омепразола, в которых препарат продемонстрировал несомненное преимущество перед плацебо [13]. Помимо высо-

кого антисекреторного эффекта омепразол обладает способностью нормализовать миоэлектрическую активность желудка и повышать порог восприятия при растяжении желудка пищей [3, 10, 11].

Недостаточная эффективность антисекреторной терапии является показанием к добавлению прокинетики и/или антидепрессантов [4, 12, 14]. Среди имеющихся прокинетиков в настоящее время чаще всего используется домперидон. Он не уступает по эффективности другим препаратам этой группы или превосходит их. Так, было показано, что домперидон на 37 % эффективнее устраняет симптомы ФД по сравнению с итопридом и на 51 % — по сравнению с акотиамидом [17]. Интересно отметить, что домперидон облегчает не только дневные, но и ночные симптомы ФД. Этот эффект может быть связан с уменьшением эпизодов желчного дуоденогастрального рефлюкса [5]. Как показало китайское исследование, эффективность домперидона может зависеть от полиморфизма гена рецепторов допамина [16]. Однако распространенность такого полиморфизма в отечественной популяции неизвестна. Прокинетики относятся к группе высокобезопасных препаратов с небольшим количеством побочных эффектов (по частоте близких к плацебо). Причем после отмены препарата побочные эффекты полностью проходят. Основные побочные эффекты прокинетиков связаны с усилением пропульсивной активности ЖКТ, что может сопровождаться изменением частоты стула. Большинство прокинетиков могут увеличивать выработку пролактина. Домперидон — высокобезопасный препарат и отличается отсутствием центральных побочных эффектов, присущих метоклопрамиду. При его назначении следует избегать одновременного приема препаратов, ингибирующих цитохром CYP3A4 и удлиняющих интервал QT [7].

Отмечается, что комбинация ИПП с прокинетиком превосходит монотерапию каждым из них в отдельности [17]. Однако это подтверждено не для любых комбинаций. Так, например, совместное применение фамотицина с новым прокинетиком акотиамидом по эффективности не превосходило один акотиамид [9].

Каковы же особенности течения ФД у больных в Украине? По нашим данным, в отечественной популяции чаще всего встречается ПДС — 48 % больных. На втором месте оказался смешанный вариант, обнаруженный у 35 % пациентов. Реже всего у наших больных выявлялся ЭБС — 17 %. При проведении рН-метрии у 53 % больных выявлялась гиперацидность, еще у 22 % — нормацидность и у оставшихся 25 % — гипоацидность, причем гипоацидность чаще выявлялась у больных с ЭБС. Частота инфицирования *H.pylori* у наших больных составляла 54 %. Нарушение аккомодации желудка выявлялось у половины больных с ФД, у 37 % было обнаружено замедление эвакуации, а висцеральная гиперчувствительность диагностировалась у 43 % больных. Следует отметить, что достоверная корреляция между преобладающим

патогенетическим механизмом диспепсии и ее клиническим вариантом отсутствовала. То есть на основании анализа жалоб пациента невозможно установить, какие изменения моторики, секреции и висцеральной чувствительности имеются у больного. Это, в свою очередь, может затруднять выбор патогенетически направленной терапии. Поэтому алгоритм, предложенный в IV Римском консенсусе и предусматривающий эмпирическое назначение больным с ЭБС антисекреторных препаратов, а больным ПДС — прокинетики, по нашему мнению, недостаточно обоснован.

С нашей точки зрения, в украинской популяции всем больным с диспепсией необходимо проводить диагностику и, при выявлении, обязательную эрадикацию *H. pylori*. Как уже упоминалось выше, у трети больных с диспепсией устранение инфекции дает позитивный клинический эффект, который длительно сохраняется у 24 % пациентов. У больных с сохраняющейся симптоматикой или исходно не инфицированных хеликобактером, по нашему мнению, в качестве стартовой терапии целесообразно использовать комбинацию «ИПП + прокинетики». В нашей стране доступна фиксированная комбинация омепразола и домперидона в двух дозировках. Это Омез Д, содержащий по 10 мг обоих компонентов, и более высокодозированный Омез ДСР, содержащий 20 мг омепразола и 30 мг домперидона в виде пеллет замедленного высвобождения. Снижение кислотности желудочного сока уменьшает абсорбцию домперидона. Следовательно, кислотосупрессивный эффект омепразола в составе Омез ДСР способствует большей продолжительности действия домперидона за счет замедления его всасывания в желудке. Благодаря особенностям фармакокинетики омепразола и домперидона пролонгированная лекарственная форма Омез ДСР обеспечивает схожую длительность действия обоих компонентов. Благодаря этому Омез ДСР можно принимать один раз в сутки. Всего одна капсула Омез ДСР в день возвращает пациенту радость здоровой жизни. Наш предварительный опыт применения препарата Омез Д у 9 больных с ФД показал достаточно высокую эффективность не только в нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка, но и в уменьшении висцеральной гиперчувствительности, что сопровождалось клиническим улучшением.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Дорофеев А.Э., Агибалов А.Н., Руденко Н.Н. и др. Функциональная диспепсия и хеликобактерная инфекция: практические аспекты ведения больного // *Здоров'я України. Гастроентерологія*. — 2014. — № 3. — С. 19–20.
2. Asano H., Tomita T., Nakamura K. et al. Prevalence of Gastric Motility Disorders in Patients with Functional Dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2017 Jul 30. — 23(3). — P. 392–399.
3. Bolling-Sternevald E., Lauritsen K., Aalykke C. et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002 Dec. — 37(12). — P. 1395–402.
4. Carmona-Sánchez R., Gómez-Escudero O., Zavala-Solares M. et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 2017 Apr 14. — pii: S0375-0906(17)30024-1. [Epub ahead of print].
5. Chen S.L., Ji J.R., Xu P. et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010 Feb 7. — 16(5). — P. 613–7.
6. Dehghani S.M., Imanieh M.H., Oboodi R., Haghghat M. The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia // *ISRN Pediatr.* — 2011. — P. 219–287.
7. Ehrenpreis E.D., Roginsky G., Alexoff A., Smith D.G. Domperidone is Commonly Prescribed With QT-Interacting Drugs: Review of a Community-based Practice and a Postmarketing Adverse Drug Event Reporting Database // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2017 Jan. — 51(1). — P. 56–62.
8. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association // *Gastroenterology*. — 2017 Mar. — 152(4). — 706–715.
9. Hojo M., Nagahara A., Asaoka D. et al. A Randomized, Double-Blind, Pilot Study of the Effect of Famotidine on Acontamide Treatment for Functional Dyspepsia // *Digestion*. — 2017 Jun 13. — 96(1). — P. 5–12.
10. Iida A., Kaneko H., Konagaya T. et al. Inhibition of gastric perception of mild distention by omeprazole in volunteers // *World J. Gastroenterol.* — 2012 Oct 21. — 18(39). — P. 5576–80.
11. Kamiya T., Shikano M., Tanaka M. et al. The effect of omeprazole on gastric myoelectrical activity and emptying // *J. Smooth Muscle Res.* — 2011. — 47(3–4). — P. 79–87.
12. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017 Jun 20. doi: 10.1038/ajg.2017.154. [Epub ahead of print].
13. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017 Mar 8. — 3. — CD011194.
14. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology*. — 2016 May. — 150(6). — P. 1380–92.
15. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. — 2015. — 64. — P. 1353–67.
16. Xiang Z., Ma H., Mou Y., Xu C.F. Association between polymorphism of dopamine D2 receptor genes and therapeutic effect of domperidone in functional dyspepsia // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2015 Jan. — 26(1). — P. 1–5.
17. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis // *BMC Gastroenterol.* — 2017 Jun 26. — 17(1). — 83.
18. Zhang C.L., Geng C.H., Yang Z.W. et al. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after *Helicobacter pylori* treatment // *World J. Gastroenterol.* — 2016 May 14. — 22(18). — P. 4585–93.

Получено 11.06.2017 ■

Дорофеев А.Е.<sup>1</sup>, Руденко Н.Н.<sup>2</sup>, Куглер Т.Є.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Функціональна диспепсія. Різні механізми, комплексне лікування

**Резюме.** Функціональна диспепсія (ФД) є захворюванням з різними переважаючими патогенетичними механізмами. Поширеність ФД досить значно варіює — від 10 до 30 % населення залежно від країни й обстеженого контингенту. Виділяють дві форми ФД: постпрандіальний дистрес-синдром, що виявляється почуттям переповнення/раннього насичення після прийняття їжі, і синдром епігастрального болю — біль/печіння в епігастрії, які можуть посилюватися після їди. У значної частини пацієнтів з ФД зустрічаються прояви обох синдромів — так званий overlap, або змішаний варіант. В українській популяції всім хворим з диспепсією необхідно

проводити діагностику і, при виявленні, обов'язкову ерадикацію *H.pylori*. У хворих із збереженою симптоматикою або спочатку не інфікованих бактерією, на нашу думку, як стартову терапію доцільно використовувати комбінацію «інгібітор протонної помпи + прокінетик». У нашій країні доступна фіксована комбінація омепразолу і домперидону в двох дозуваннях. Це Омез Д, що містить по 10 мг обох компонентів, і більш високодозований Омез ДСР, що містить 20 мг омепразолу і 30 мг домперидону у вигляді пелет сповільненого вивільнення.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія; інгібітори протонної помпи; прокінетики

A.E. Dorofeyev<sup>1</sup>, N.N. Rudenko<sup>2</sup>, T.E. Kugler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Functional dyspepsia. Different mechanisms, comprehensive treatment

**Abstract.** Functional dyspepsia (FD) is a disease with different prevailing pathogenetic mechanisms. The prevalence of FD varies widely from 10 to 30 % of the population, depending on the country and the surveyed cohort. There are two forms of FD: postprandial distress syndrome manifested by a fullness/early satiety after eating, and epigastric pain syndrome — pain/burning in the epigastrium, which may worsen after eating. In a significant part of patients with FD, there are manifestations of both syndromes, the so-called overlap, or a mixed type. In the Ukrainian population, all patients with dyspepsia should be diagnosed and, if found, —

undergo mandatory eradication of *H.pylori*. In patients with persistent symptoms or in those initially not infected with *H.pylori*, in our opinion, it is advisable to use the combination of proton pump inhibitor and prokinetic as starting treatment. In our country, a fixed combination of omeprazole and domperidone is available in two dosages. This is Omez D containing 10 mg of both components and a more highly dosed Omez DSR containing 20 mg of omeprazole and 30 mg of domperidone in the form of sustained-release pellets.

**Keywords:** functional dyspepsia; proton pump inhibitors; prokinetics