

Эмпирические подходы к диагностике и лечению функциональной диспепсии

С.М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Ключевые слова: функциональная диспепсия, пищеварительный тракт, фитотерапия, Гастритол.

Диспепсия является одним из наиболее частых симптомов комплексов, с которыми приходится сталкиваться врачу общей практики или гастроэнтерологу. Основные симптомы диспепсии, такие, как неопределенная боль и/или дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения после еды, отрыжка, изжога, тошнота/рвота и метеоризм, в разных странах обнаруживают у 12–54% населения, являясь причиной 4–10% всех обращений за медицинской помощью. В развитых странах диспепсические симптомы постоянно или периодически беспокоят 30–35% всей взрослой популяции. Так, например, в Швеции распространенность диспепсии составляет 25%, в Дании – 26%, в Великобритании – 40% [1]. В США на диспепсические жалобы приходится около 10% всех консультаций врачей общей практики, в Швеции диспепсия является четвертым по частоте диагнозом, устанавливаемым врачами общей практики при первичном осмотре [1]. Ведение таких больных 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 уделяют вопросам оптимизации начального эмпирического лечения.

Как известно, диспепсия не является специфичным синдромом и может встречаться при различной патологии пищеварительного тракта (ПТ), как структурной, так и функциональной. Наиболее частыми органическими причинами диспепсии являются пептические язвы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Реже потенциальными причинами органической диспепсии являются гепатобилиарные расстройства, хронические панкреатиты, прием медикаментов, эндокринные и метаболические нарушения, опухоли ПТ [1, 8].

Примерно у 50% пациентов с диспепсией каких-либо структурных патологических отклонений при эзофагогастроэноскопии и ультразвуковом исследовании не выявляют [1]. Таких больных рассматривают как пациентов, страдающих 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.

При ФД почти никогда не бывает одиночного симптома, у 99% встречается 2 и более симптомов, у 80% – более 5 симптомов, сюда 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 мес на протяжении не менее 6 последних месяцев одного или более диспепсических симптомов, которые локализируются в гастродуоденальной зоне (чувство тяжести после приема пищи; чувство раннего насы-

щения; эпигастральная боль; чувство жжения в эпигастрии), при отсутствии любых органических (по результатам ЭГДС), системных или метаболических изменений, позволяющих объяснить симптомы [9].

Согласно Римским критериям III ФД классифицируется как 3 субтипа, которые могут накладываться друг на друга: постпрандиальный дистресс-синдром (ФД-ПДС), эпигастральный болевой синдром (ФД-ЭБС), соответствующие применявшимся ранее клиническим понятиям «дисмоторная диспепсия» и «язвенноподобная диспепсия», а также смешанный вариант ФД.

Для ФД-ЭБС (по старой терминологии – язвенноподобный вариант ФД) характерна боль или чувство жжения в эпигастрии, которая является интермиттирующей, легкой или умеренной, беспокоит, по меньшей мере, 1 раз в неделю, не генерализована и не локализуется в других отделах живота, не уменьшается после дефекации или флатуленции, а также не отвечает критериям диагностики для расстройств желчного пузыря или сфинктера Одди.

ФД-ПДС (по старой терминологии – дисмоторный вариант ФД) характеризуется чувством тяжести после приема пищи, которое отмечается после однократного приема пищи и 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.

В Римских критериях III отмечено также, что в процессе лечения ФД ее симптоматика часто меняется, кроме того, пациенты с ФД могут иметь сопутствующую изжогу и СРК. Изжога не исключает диагноз ФД, если диспепсия персистирует несмотря на применение адекватной кислотной супрессии [9].

Этиология и патогенез ФД до настоящего времени окончательно не изучены. В качестве возможных факторов риска рассматривают возраст и пол больных (ФД в 1,5–2,5 раза чаще встречается среди молодых женщин), наследственность (имеет место у 20–25% пациентов), социальный статус (болеют чаще представители «высших» и «низших» социальных прослоек), хронический стресс, повышенная индивидуальная восприимчивость к различным внешним воздействиям, вредные привычки (алкоголь, курение), бесконтрольный прием медикаментов [8]. Патофизиология ФД также изучена недостаточно, хотя не вызывает сомнений то, что она является мультифакторной. Среди потенциальных патофизиологических факторов ФД выделяют повышение кислотности и нарушение моторики желудка (около 35%), повышенную висцеральную афферентную чувствительность (около 45%), нарушение постпрандиальной accommodation желудка, психологические расстройства и сочетание названных выше факторов с инфекцией *H. pylori* (Hp), что в разных странах отмечают в 40–60% случаев [7, 8].

Таким образом, в настоящее время ФД рассматривают как сенсоромоторное расстройство желудка, включающее висцеральную гиперчувствительность (например желудочную гиперчувствительность на раздувание баллона) и дисмоторные нарушения (замедление скорости опорож-

Клиническая эффективность первой линии лечения у больных с ФД

Группа	Количество больных с клиническим улучшением	
	Через 1 неделю	Через 2 недели
I группа, n=28	12 (42,9%)*	15 (53,6%)*
II группа, n=25	8 (32%)	8 (32%)
III группа, n=30	13 (43,3%)*	15 (50%)*

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05) по сравнению со II группой.

Клиническая эффективность первой линии лечения в зависимости от субтипа ФД

Группа	Клиническое улучшение через 2 нед		
	ФД-ЭБС, n=32	ФД-ПДС, n=23	Смешанный вариант ФД, n=28
I группа, n=28	6/10 (60%)*	3/8 (37,5%)*	6/10 (60%)*
II группа, n=25	4/11 (36,4%)	1/6 (16,6%)	3/8 (37,5%)
III группа, n=30	5/11 (45,5%)*	4/9 (44,4%)*	6/10 (60%)*

Примечание: числитель – количество больных с улучшением, знаменатель – общее число больных в подгруппе;

* – различия достоверны (p<0,05) по сравнению со II группой.

нения желудка и нарушение расслабления его фундально-го отдела). Наряду с этим, сейчас рассматривают новые механизмы этиопатогенеза при ФД, в частности, генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена GNβ3), патология со стороны 12-перстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия, повышение числа циркулирующих Т-клеток), а также нарушение регуляции выделения грелина и снижение уровня постпрандиального серотонина.

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, 5]. Безусловное преимущество при назначении первой линии терапии должны иметь средства и методы с доказанной эффективностью, к которым относятся эрадикация инфекции *H. pylori* и монотерапия кислотоснижающими препаратами, в первую очередь – ингибиторами протонной помпы (ИПП) [1, 4–7]. Многие практические врачи в качестве первой линии лечения больных с ФД назначают прокинетики, хотя их эффективность как препаратов первой линии при этом заболевании достоверно не подтверждена результатами серьезных контролируемых исследований.

Согласно современным международным положениям, изложенным в последнем Маастрихтском консенсусе IV-2010, наилучшим методом лечения ФД является эрадикация *Hp*-инфекции, которая может быть рекомендована всем инфицированным больным (степень доказательства: А, 1а). В одном из последних систематических обзоров литературы по результатам 13 хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), охвативших 3068 *Hp*-положительных больных с ФД, зафиксирована небольшая, но статистически значимая эффективность эрадикации *Hp*-инфекции (у 36% больных) по сравнению с плацебо (у 30% больных) [4]. Небольшое клиническое преимущество и возможность предупреждения возникновения в будущем пептических язв и некардиального рака желудка позволяет в настоящее время рассматривать эту стратегию («Test&treat») в

качестве первой линии обследования и лечения больных с ФД на уровне врача общей практики – семейного врача.

В *Hp*-негативных случаях (или при неопределенном *Hp*-статусе) в качестве первой линии лечения рекомендуют назначать кислотосупрессивные препараты, наиболее эффективными из которых являются ИПП [4, 5, 7]. Один из последних систематических обзоров 7 больших исследований, включавших 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 [6].

Что касается эффективности прокинетики, в частности метоклопрамида или домперидона, то их в качестве препаратов первой линии в лечении ФД рекомендуют применять только при ФД-ПДС, причем в тех случаях, когда замедление скорости опорожнения желудка подтверждено данными соответствующих исследований (спинтиграфия или ¹³С-октановый дыхательный тест).

В большинстве опубликованных исследований ФД диагностируют только после проведения диагностических исследований. Должны ли эмпирическую терапию ИПП применять у лиц с неисследованной диспепсией при отсутствии тревожных симптомов? РКИ, сравнивающие стратегию первичного проведения эндоскопии и стратегию первичного применения различных препаратов, в первую очередь, антисекреторных средств (ИПП или H₂-гистаминоблокаторов), показали противоречивые результаты в отношении стоимости и эффективности. Четыре из пяти РКИ не показали каких-либо различий в этих двух стратегиях. Так, проведенное в 2009 году Датское двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ сравнивало стратегии первичного применения ИПП по методикам «step-up» и «step-down» у больных с впервые возникшей неисследованной диспепсией. При исследовании более 600 пациентов было установлено, что обе стратегии имели сходный терапевтический эффект, отличаясь только по стоимости назначенных медикаментов. В течение 6 мес терапевтический эффект отмечали у 70% больных [10]. В тех случаях, когда применяют генерические или растительные препараты, стоимость лечения существенно снижается, что делает стратегию эмпирического при-

менения медикаментов (при отсутствии «тревожных» симптомов) еще более привлекательной

На практике в подавляющем большинстве случаев при появлении диспепсических симптомов у врача общей практики – семейного врача нет реальной возможности своевременно проводить необходимое дообследование больных на предмет *Нр*-инфицирования или наличия дисмоторных расстройств. Поэтому стратегию «Test&treat» как первую линию лечения ФД в Украине пока применяют редко. В большинстве случаев первичное лечение ФД является эмпирическим, основанным на клинической оценке преобладания кислотозависимых или дисмоторных симптомов [1, 7].

В связи с этим фитотерапию следует рассматривать не только как резервный метод терапии, но и как важный метод первичного эмпирического лечения ФД. Поиск и изучение эффективности различных средств и методов фитотерапии при ФД продолжается постоянно. На сегодняшний день проведено 7 РКИ по изучению эффективности при ФД различных растительных препаратов, которые продемонстрировали многообещающие результаты [7, 8].

Для лечения заболеваний пищеварительной системы традиционно используют лекарственные растения, содержащие биологически активные вещества, которые обладают противовоспалительной, анальгетической, репаративной, цитопротекторной, спазмолитической, желчегонной, антибактериальной, гипогликемической, седативной активностью. Лекарственные травы, входящие в состав таких фитопрепаратов, должны комплексно воздействовать на пораженные органы и системы, быть легко усваиваемыми, не снижать активные начала каждого компонента сбора, не образовывать токсических и аллергических продуктов при взаимодействии всех составляющих ингредиентов [2, 3].

Одним из растительных препаратов, обладающих таким многогранным действием и которые целесообразны для применения у больных с ФД, является Гастритол в виде капель для перорального введения (компания Dr. Gustav Klein, Германия). Гастритол содержит ряд активных веществ, вызывающих как местный эффект в ПТ, так и оказывающих центральное действие на секреторную и моторную функции желудка. В состав Гастритола входят жидкие экстракты из травы лапчатки гусиной (спазмолитическое действие), цветков ромашки лекарственной (спазмолитическое, противовоспалительное, седативное и холеретическое действие), корней солодки (противовоспалительное действие), корней дягиля (спазмолитическое и противовоспалительное действие), травы кардобенедикта (улучшает абдоминальное кровообращение), травы полыни горькой (стимулирует желчеотделение и функцию желез ПТ, оказывает противовоспалительное действие), травы зверобоя продырявленного (спазмолитическое, противовоспалительное и легкое вяжущее действие). У взрослых Гастритол применяют либо самостоятельно, либо как вспомогательное средство (по 20–30 капель, растворенных в небольшом количестве воды, 3 раза в день в течение 2–4 нед). Препарат не имеет противопоказаний, за исключением индивидуальной непереносимости его компонентов. Вследствие возможных межлекарственных взаимодействий его с осторожностью следует применять совместно с противосвертывающими средствами кумаринового ряда, гормональными противозачаточными средствами, циклоспорином, дигоксином.

Цель собственного исследования: уточнение эффективности и переносимости Гастритола в лечении пациентов с ФД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 83 пациента с симптомокомплексом желудочной диспепсии в возрасте от 16 до 40 лет (мужчин – 38, женщин – 45). Ни у одного больного не было каких-либо «тревожных» симптомов. У всех больных при проведении первичной ЭГДС была исключена структурная патология и поставлен диагноз ФД. *Н.pylori*-инфицированными (по результатам быстрого уреазного теста и ¹³С-мочевинного дыхательного теста) оказались 64 пациента (62,1%). В зависимости от клинического варианта течения ФД пациентов распределили следующим образом: ФД-ЭБС – 32 больных, ФД-ПДС – 23 пациента, смешанный вариант ФД – 28 больных.

В зависимости от характера первой линии лечения все больные разделены на 3 группы: 1-я группа (28 человек) получала омепразол по 20 мг 1 раз в сутки утром за 30 мин до завтрака в течение 14 дней; во 2-й группе (25 пациентов) проводили стандартную тройную эрадикационную терапию (омепразол 20 мг + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней); больные 3-й группы (30 пациентов) принимали Гастритол по 20 капель 3 раза в день в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивали по степени уменьшения или исчезновения основных симптомов согласно шкале интенсивности 10 верхних гастроинтестинальных симптомов ОЧВrien (0 – отсутствие симптомов, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – выраженная интенсивность) на 7-й и 14-й дни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования скорость и частота достижения эффекта от первой линии лечения, а также клиническая эффективность в зависимости от клинического варианта ФД представлены в табл. 1 и 2.

Как следует из данных табл. 1, наиболее эффективным методом первичного лечения, независимо от субтипа ФД, оказалось применение омепразола и Гастритола, на 2-недельное лечение которыми ответили больше половины больных. Их клиническая эффективность достоверно превышала эффективность эрадикационной терапии и через 1 нед, и через 2 нед лечения. Непосредственное клиническое улучшение (в течение 2 нед) в результате проведения эрадикационной терапии было зафиксировано только у 32% больных, несмотря на то что эрадикация *Нр*-инфекции (по результатам ¹³С-мочевинного дыхательного теста, проведенного через 6 нед) была достигнута у 21 из 25 больных (84%).

Анализ эффективности препаратов в зависимости от субтипа ФД показал, что эффективность омепразола при ФД-ЭБС и смешанном субтипе была достоверно выше, чем при ФД-ПДС. Клиническая эффективность эрадикационной терапии и Гастритола была достоверно выше при смешанном субтипе ФД. Эффективность омепразола была наиболее высокой при ФД-ЭБС, а эффективность Гастритола – при ФД-ПДС. При смешанном субтипе ФД клиническая эффективность омепразола и Гастритола (60%) оказалась одинаковой, достоверно более высокой, чем эффективность эрадикационной терапии.

В процессе лечения легкие побочные эффекты, не потребовавшие отмены препаратов, отмечены у 5 больных (17,9%) I группы (легкое послабление стула) и у 12 больных (48%) II группы. Каких-либо побочных эффектов в III группе пациентов не отмечено, 14 (46,6%) больных этой группы оценили переносимость Гастритола как хорошую, остальные – как отличную.

Выводы

Таким образом, эмпирическое применение препаратов растительного происхождения можно рассматривать как эффективную диагностическую и лечебную стратегию при ФД при условии исключения пациентов с тревожными симптомами. Проведенное исследование установило, что препарат растительного происхождения Гас-

тритол можно рассматривать как эффективный, безопасный и хорошо переносимый препарат первой линии лечения больных с ФД. Его непосредственная клиническая эффективность сопоставима с эффективностью ИПП, наиболее выражена при ФД-ПДС и смешанном субтипе ФД и достоверно превосходит симптоматическую эффективность эрадикационной терапии.

Сведения об авторе

Ткач Сергей Михайлович – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Чернов А.Ю.. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром. Монография. – Луганск. – 2006. – 339 с.
2. Фадеенко Г.Д., Гриднев А.Е. Опыт применения Гастритола в лечении функциональной диспепсии // Ліки України. – 2009. – № 6. – С. 93–100.
3. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. Применение препарата «Гастритол» для лечения больных с функциональной диспепсией // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 3 (29). – С. 38–41.
4. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, 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., Vakili 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. Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004; 127: 1239–55.
9. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology, 2006; 130:1466–1479.
10. Van Marrewijk Cj, Mujakovic S., Fransen GAJ 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.

Статья поступила в редакцию 17.04.2014