

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Ключевые слова: функциональная диспепсия, эрадикация, *H. pylori*.

Одним из наиболее распространенных проявлений гастроэнтерологической патологии в современном обществе является диспепсический симптомокомплекс, который в развитых странах постоянно или периодически встречается в среднем у 40% взрослой популяции. Такие пациенты часто вынуждены проводить верхнюю эндоскопию, при которой более чем в 50% случаев не выявляют каких-либо патологических отклонений [3, 11, 19, 23].

Согласно Римским критериям II, пациентов с болью в надчревьe или дискомфортом, которые отмечают на протяжении 12 нед в течение последнего года, при нормальной эндоскопической картине и без убедительных данных о наличии синдрома раздраженной кишки или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, трактуют как больных функциональной диспепсией (ФД), которая в МКБ 10-го пересмотра выделена в отдельную нозологическую форму под шифром K30 [24]. По данным зарубежных исследователей, ФД страдает примерно 10–20% населения развитых стран, причем болеют ею в основном люди молодого и среднего возраста, то есть наиболее трудоспособная часть граждан [1, 4, 18].

Этиология и патогенез ФД до настоящего времени окончательно не изучены. В качестве возможных факторов риска рассматривают: возраст и пол (ФД в 1,5–2,5 раза чаще встречается у молодых женщин); наследственность (20–25% пациентов); социальный статус (болеют чаще представители «высших» и «низших» социальных прослоек); хронический стресс; повышенную индивидуальную восприимчивость к различным внешним воздействиям; вредные привычки (алкоголь, курение); бесконтрольный прием медикаментов [5, 9, 19]. Патофизиология 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%); увеличение висцеральной афферентной чувствительности (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 [8, 12, 20, 21].

Учитывая то, что в патогенезе ФД принимают участие разносторонние факторы, пока ни один фармакологический агент не может рассматриваться при диспепсии в качестве панацеи. Поэтому лечение ФД

достаточно сложное. В качестве основных стратегий при ФД рассматривают эмпирическую монотерапию кислотоснижающими препаратами (антациды, H_2 -гистаминоблокаторы, ингибиторы протонной помпы) или прокинетиками (метоклопрамид, домперидон, цисаприд), эрадикацию *H. pylori*-инфекции, терапию антидепрессантами, различные виды психотерапии и другие методы лечения [4, 13, 17, 21].

Среди практических врачей сложилось устойчивое мнение, что препаратами первой линии лечения у больных ФД, независимо от *H. pylori*-инфицирования, должны быть кислотоснижающие препараты (в первую очередь — ингибиторы протонной помпы) или прокинетика. Такой подход не предусматривает обязательного тестирования больных на *H. pylori*-инфекцию, которая является основным фактором возникновения органической гастродуоденальной патологии. Лишь в случае неэффективности эмпирической терапии противокислотными препаратами или прокинетиками проводят *H. pylori*-тестирование, а при *H. pylori*-инфицированности таким пациентам в качестве второй линии лечения рекомендуют эрадикацию *H. pylori*-инфекции. Такому традиционному подходу во многом способствовали рекомендации Маастрихтского консенсуса 2-2000, в которых отнесли ФД к желательным, но не обязательным показаниям для эрадикации *H. pylori*-инфекции. В качестве же третьей линии лечения рекомендуют антидепрессанты, многочисленные фитопрепараты, разные психологические воздействия и нетрадиционные методы лечения [4, 6, 10, 13, 23].

В настоящее время подходы к ведению больных ФД несколько изменились. Этому способствовали систематические обзоры рандомизированных клинических исследований эффективности указанных основных стратегий лечения ФД, проведенные в последние 2–3 года.

Признание того, что в качестве основных патофизиологических механизмов при ФД выступают замедленное опорожнение желудка, нарушение желудочной аккомодации и висцеральная гиперчувствительность, явилось основанием для более детального изучения роли прокинетиков как одних из основных препаратов для лечения ФД.

В последнем систематическом обзоре, посвященном этому вопросу, проведен анализ 14 контролируемых испытаний прокинетиков в сравнении с плацебо у 1053 больных ФД [13]. В 13 из этих исследова-

ний изучали цисаприд. Все они, за исключением одного, к сожалению, были ненадлежащего качества (в частности, не указывали метод рандомизации). В большинстве этих исследований выявлен значительный клинический эффект прокинетиков при ФД, статистически значимый по сравнению с плацебо. Средний уровень эффективности плацебо составил 41%, прокинетиков — 61% при относительном уменьшении риска в 48% при 95% доверительном интервале (ДИ) = 27—63%; коэффициенте необходимости в лечении (КНЛ) = 4 (95% ДИ = 2—7). Напомним, что КНЛ используют для определения перевеса потенциальной пользы лечения над неудобствами и вычисляют по формуле:

$$\text{КНЛ} = 1/\text{АУР},$$

где АУР — абсолютное уменьшение риска, достигаемое с помощью лечения. В данном случае это значит, что для достоверного достижения эффекта от прокинетиков у одного пациента необходимо пролечить 4 больных с ФД. Однако отмечена также и статистически значимая гетерогенность результатов исследований ($\chi^2 = 76,57$; $P < 0,0001$). Основная интрига заключается в том, что преувеличенно позитивные результаты при полном отсутствии отрицательных были зафиксированы только в небольших исследованиях, хотя крупные исследования не показали преимуществ прокинетиков в плане уменьшения диспепсической симптоматики. Такие данные позволяют предположить, что сообщения о высокой эффективности прокинетиков при ФД могут быть следствием косвенного влияния результатов, уже известных из многочисленных публикаций по данному вопросу или других слабо изученных эффектов [17].

Данные о том, что ацидификация двенадцатиперстной кишки повышает висцеральную чувствительность желудка, привели к выводу о том, что важную роль в возникновении и развитии ФД может играть кислотное воздействие [12]. В связи с этим для лечения больных ФД стали широко использовать кислотосупрессивные препараты, наиболее эффективными из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Результаты последних проведенных контролируемых рандомизированных исследований по этому вопросу оказались в определенной степени конфликтными. Так, последний систематический обзор 7 больших исследований, охвативших 3241 пациента, показал, что применение ИПП при ФД действительно оказывает статистически значимый клинический эффект (уровень эффективного ответа на ИПП оказался равным 33%, на плацебо — 23%). Снижение относительного риска составило 14% при 95% ДИ от 5 до 23%; КНЛ = 9 при 95% ДИ = 6—26. Однако к сожалению, гетерогенность результатов разных исследований также оказалась статистически достоверной ($\chi^2 = 26,3$; $P < 0,0001$), а анализ по подгруппам больных ФД такой гетерогенности объяснить не смог. Сделан вывод о том, что эффективность ИПП при диспепсической симптоматике подтверждает роль кислоты в лечении определенной подгруппы больных ФД, хотя этот эффект может также являться и следствием терапии атипичной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [16, 17].

В последнее время интерес исследователей фокусируется на том, что функциональные гастроинтес-

тинальные расстройства — такие как ФД, могут быть следствием длительного хронического воспаления, которое ведет к нарушениям моторики и висцеральной чувствительности [2]. Известно, что *H. pylori*-инфекция, вызывая хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, может играть причинную роль у части больных ФД [8,21]. И хотя большинство ранее рандомизированных исследований, оценивающих эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции при ФД в сравнении с плацебо, давали отрицательные результаты, их объем был недостаточен для того, чтобы оценить небольшие эффекты лечения [8, 17, 22]. В последнем же систематическом обзоре литературы есть 13 хорошо спланированных контролируемых рандомизированных исследований, в которые было вовлечено всего 3068 *H. pylori*-позитивных больных ФД. В результате зафиксирована небольшая, но статистически значимая эффективность эрадикации *H. pylori*-инфекции (у 36% больных) по сравнению с плацебо (у 30% больных). Снижение относительного риска составило 9% при 95% ДИ от 5 до 14%. Статистически значимой гетерогенности и асимметрии между исследованиями не выявлено. Полученные данные позволили сделать вывод, что у части *H. pylori*-позитивных больных ФД эрадикация *H. pylori*-инфекции клинически эффективна [14, 15].

Таким образом, данные последних систематических обзоров свидетельствуют о том, что и эрадикация *H. pylori*-инфекции, и применение ИПП при ФД оказывает на симптоматику умеренный, но достоверный клинический эффект. При выборе же той или иной стратегии в качестве первой линии лечения следует учитывать как их возможные преимущества, так и экономическую составляющую.

Безусловным преимуществом эрадикации *H. pylori*-инфекции является то, что она позволяет во многом предупредить у больных ФД в будущем развитие язвенной болезни и некардиального рака желудка. Согласно последнему систематическому обзору, охватывающему 2987 больных в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях, наблюдававшихся в течение 5—8 лет, частота возникновения рака желудка в плацебогруппе составила 1,9% по сравнению с 0,9% в группе пациентов, у которых проводили эрадикацию. Уменьшение относительного риска составило 50% при ДИ от 6 до 74%, а КНЛ — 105 при ДИ от 56 до 96% [25].

В экономическом плане эрадикация также имеет преимущества перед ИПП, так как при ФД обычно ее проводят однократно, хотя лечение ИПП, как правило, при возобновлении симптоматики повторяют, поэтому оно стоит дороже. И хотя средняя стоимость лечения ИПП в течение 1 мес составляет \$19,81, а однократного курса эрадикации — \$90,81, при моделировании такой ситуации подсчитано, что после лечения ИПП больные обращаются к врачу в среднем 3 раза в год при стоимости одного визита \$232. Общая стоимость эрадикационной терапии оказалась всего на \$28,60, а терапии ИПП — на \$59,60 больше, чем антацидов, которые рассматривают как дешевое плацебо [7].

Таким образом, анализ последних систематических обзоров в отношении различных стратегий лечения ФД позволяет сделать следующие выводы. Кор-

ректных, хорошо спланированных контролируемых исследований изучения эффективности прокинетики при ФД пока не проведено. Во многих исследованиях прокинетики рассматривают как эффективные при ФД, однако эти данные, вероятнее всего, отражают распространенное среди врачей и в медицинских публикациях мнение. Эти данные не позволяют утверждать, что прокинетики оказывают какое-либо существенное влияние на симптомы ФД. После эрадикации *H. pylori* уменьшается выраженность симптомов у небольшой части больных ФД (КНЛ — 17 при 95% ДИ от 11 до 33). ИПП также оказывают положительный клинический эффект у небольшой группы пациентов с ФД (КНЛ — 9 при 95% ДИ от 6 до 26) [15,16].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что наиболее прагматичной и экономически выгодной стратегией у больных ФД являются тестирование пациентов на *H. pylori*-инфекцию и проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных. Небольшое

клиническое преимущество и возможность предупреждения возникновения в будущем язвенной болезни и некардиального рака желудка позволяет рассматривать эту стратегию в качестве первой линии обследования и лечения больных с ФД. Следует подчеркнуть, что это положение зафиксировано и в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению *H. pylori*-инфекции — Маастрихтском консенсусе 3-2005. В *H. pylori*-негативных случаях в качестве первой линии лечения следует назначать ИПП.

Если пациенты после эрадикации *H. pylori*-инфекции остаются «симптоматичными», в качестве второй линии лечения следует также применять ИПП. При отсутствии цисаприда прокинетики (метоклопрамид или домперидон), по-видимому, должны рассматриваться только как третья линия лечения, поскольку они достаточно хорошо переносятся и относительно дешевые. Альтернативой также может явиться применение низких доз amitriptилина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Agreus L., Talley N.J.* Dyspepsia management in general practice // *BMJ.*— 1997.— 315.— P. 1284—1288.
2. *Bercik P., De Giorgio R., Blennerhassett P. et al.* Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology.*— 2002.— 123.— P. 1205—1215.
3. *Bytzer P., Hansen J.M., Schaffalitzky de Muckadell O.B. et al.* Predicting endoscopic diagnosis in dyspeptic patients. The value of predictive score models // *Scand J. Gastroenterol.*— 1997.— 32.— P. 118—125.
4. *Colin-Jones D.G., Bloom B., Bodemar G. et al.* Management of dyspepsia. Report of working party // *Lancet.*— 1988.— P. 576—579.
5. *Drossman D.A., Tompson G.W., Talley N.J. et al.* Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterol. Int.*— 1990.— 3.— P. 159—172.
6. *Finney J.S., Kinnarsley N., Hughes M. et al.* Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1998.— 26.— P. 312—320.
7. *Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P.* Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— 99.— P. 1833—1855.
8. *Friedman L.S.* *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 339.— P. 1928—1930.
9. *Heading R.S.* Definitions of dyspepsia // *Scand J. Gastroenterol.* 1991.— 26 (suppl 182).— P. 1—6.
10. *Kellow J.E., Cowan H., Shuter B. et al.* Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1995.— 9.— P. 153—160.
11. *Koch K.L.* Dyspepsia of unknown origins. Pathophysiology, diagnosis and treatment // *Dig Dis* 1997.— 15.— P. 316—329.
12. *Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J.* Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // *Am. J. Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.*— 2004.— 286.— P. G278—284.
13. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al.* Systematic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*— 2003.— 17.— P. 1215—1227.
14. *Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J. et al.* An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— 98.— P. 2621—2626.
15. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia: Cochrane Database Syst Rev. 2003.— (1).
16. *Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. et al.* The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology.*— 2004.— 127.— P. 1329—1337.
17. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al.* Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev.*— 2005.— (2).
18. *Quigley E.M.M.* Functional dyspepsia — the 21st century disorder? // Innovation towards better GI care. 1. Janssen-Cilag congress. Abstracts.— Madrid, 1999.— P. 18—19.
19. *Richter J.* Stress and psychological and environmental factors in functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1991.— Vol. 26.— Suppl. 182.— P. 40—46.
20. *Stanghellini V.* Subgroups, predominant symptoms, dysmotility and hypersensitivity // Innovation towards better GI care. 1. Janssen-Cilag congress. Abstracts.— Madrid, 1999.— P. 40—41.
21. *Tack J., Bisschops R., Sarnelli G.* Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // *Gastroenterology.*— 2004.— 127.— P. 1239—1255.
22. *Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up // *Br. Med. J.*— 1999.— Vol. 318.— P. 833—837.
23. *Talley N.J., Silverstein M., Agreus L. et al.* AGA Technical review. Evaluation of dyspepsia // *Gastroenterology.*— 1998.— 114.— P. 582—595.
24. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al.* Functional gastroduodenal disorders. In: Drossman DA, ed. Rome II: the Functional Gastrointestinal Disorders. McLean, VA: Degnon: 2000.— P. 299—350.
25. *Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al.* China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2004.— 291.— P. 187—194.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ ДИСПЕПСІЮ З ТОЧКИ ЗОРУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

В.Г. Передерій, С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич

У статті наведено дані систематичних оглядів досліджень порівняльної ефективності різноманітних стратегій лікування функціональної диспепсії. Зроблено висновки про те, що найефективнішою та економічно вигідною першою лінією лікування є ерадикація *H. pylori*.

THE MODERN CONCEPTS OF TREATMENT FUNCTIONAL DYSPEPSIA FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-DASED MEDICINE

V.G. Perederiy, S.M. Tkach, B.N. Marusanich

In this paper the modern data of systematic review on efficacy of different strategies of treatment of functional dyspepsia are presented. It has been concluded that the most effective first-line treatment is eradication of *H. pylori* infection.