

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В статье представлен современный алгоритм лечения пациентов с функциональной диспепсией, основанный на клинических рекомендациях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), а также Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.). Оцениваются возможности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* как одного из этапов ведения пациентов с этой функциональной патологией. Рассматривается стратегия дифференцированного применения ингибиторов протонной помпы и прокинетики при различных вариантах функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональные заболевания, функциональная диспепсия, Римские критерии IV пересмотра, ингибиторы протонной помпы, прокинетики, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

D.N. ANDREEV, PhD in medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
TREATMENT ALGORITHM FOR PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA FROM THE PERSPECTIVE OF CURRENT CLINICAL GUIDELINES
The article presents a current algorithm for treating patients with functional dyspepsia, which is based on the clinical guidelines of the Rome IV Revision (2016), the Russian Gastroenterological Association (2017), and the American and Canadian Associations of Gastroenterologists (2017). It provides evaluation of the options for eradication of *Helicobacter pylori* infection as one of the stages of management of patients with this functional disorder. It also discusses the strategy for differentiated use of proton pump inhibitors and prokinetics for various variants of functional dyspepsia.

Keywords: functional diseases, functional dyspepsia, Roman IV revision criteria, proton pump inhibitors, prokinetics, *Helicobacter pylori*, eradication.

Н а сегодняшний день функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной сферой современной гастроэнтерологии и областью пересечения интересов практической и фундаментальной медицины [1, 2]. Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля. Рядом эпидемиологических и популяционных исследований было показано, что распространенность истинной ФД среди взрослого населения достигает 15–20% с ежегодным показателем заболеваемости 1–6% [3–5]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в различных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [6]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [2, 3, 7].

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [8]. Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 месяцев с момента их появления, по крайней мере за 6 месяцев до установления диагноза [8, 9].

В зависимости от превалирования в клинической картине тех или иных диспепсических жалоб в соответствии

с Римскими критериями IV пересмотра выделяют два основных клинических варианта ФД:

- синдром эпигастральной боли (СЭБ);
- постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [8, 9]. Диагностическими критериями ПДС являются возникающее чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [8–10].

Лечение больных ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану. Помимо медикаментозной терапии, важная роль отводится модификации образа жизни, диетическим рекомендациям, а в случае необходимости – коррекции психоэмоционального статуса.

Несмотря на малую доказательную базу, всем больным с ФД рекомендуется отказ от курения и употребления алкоголя. Питание должно быть частое (4–6 раз в день), дробное, небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеин-

содержащих продуктов [8, 11, 12]. Также следует исключить прием биологически активных добавок и препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, препараты железа и др.), способных индуцировать возникновение симптомов диспепсии [3, 8, 9].

Согласно современным рекомендациям Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), а также Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.), основанным на принципах доказательной медицины, выделяют четыре основных фармакотерапевтических направления лечения ФД: эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антисекреторная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетическая терапия, а также психотропная терапия с использованием антидепрессантов [8, 11, 12]. При этом часто назначаемые специалистами нашей страны для лечения признаков диспепсии препараты (ферменты, антациды, сорбенты, пробиотики, спазмолитики и пеногасители) просто не имеют научно обоснованной логики применения, а также существенной доказательной базы – проспективных контролируемых исследований высокого методологического качества по их применению при ФД просто нет [13].

В Римских критериях IV пересмотра инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [8]. Согласно положениям Киотского консенсуса (2015 г.), у части больных с явлениями диспепсии имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены персистенцией инфекции *H. pylori*, если после эрадикации отмечается их стойкое купирование (в течение не менее 6–12 мес.) [14]. Таким образом, стабильный регресс симптоматики после эрадикации позволяет рассматривать инфекцию *H. pylori* как органическую причину развития симптомов диспепсии и позволяет выделить *H. pylori*-ассоциированную диспепсию как отдельную нозологическую единицу (рис. 1). В свою очередь, пациенты с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, у которых симптоматика продолжает персистировать несмотря на проведенную успешную эрадикацию микроорганизма, должны быть отнесены к группе пациентов с истинной ФД. Аналогичная рекомендация представлена и в последнем консенсусе Маастрихт V (2015 г.) [15].

В целом доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе ФД являются данные клинических исследований, демонстрирующих небольшой, но статистически значимый положительный эффект в купировании симптоматики ФД после эрадикации микроорганизма. Так, в Кокрановском метаанализе было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* на 10% (95% ДИ: 6–14) выше по сравнению с плацебо с показателем NNT 14 (95% ДИ: 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит в почти 40% случаев успешно эрацированных больных [16]. Недавний метаанализ, включивший в себя более современные исследования (14 исследований, 2 993 пациента), подтвердил, что купирование симптоматики ФД возникает чаще после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контролем (ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,18–1,62, $p < 0,0001$), без различий между

популяциями пациентов Европы, США и Азии [17]. Согласно данным последнего метаанализа, включившего в себя 23 исследования, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* достоверно приводит к регрессу симптоматики в долгосрочной перспективе (≥ 1 год) (ОР 1,24, 95% ДИ: 1,12–1,37, $p < 0,0001$), но не при кратковременном наблюдении (ОР 1,26, 95% ДИ: 0,83–1,92, $p = 0,27$) [18].

В соответствии с консенсусом Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину ($<15\%$) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину ($>15\%$) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как к кларитромицину, так и метронидазолу рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии [15]. Хотя в настоящее время данных федерального уровня об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России не существует, Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратами висмута. Последняя может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы наравне с тройной терапией с левофлоксацином [12].

Дальнейший выбор медикаментозной терапии должен базироваться в зависимости от клинического варианта ФД

Рисунок 1. Диагностический алгоритм *H. pylori*-ассоциированной диспепсии

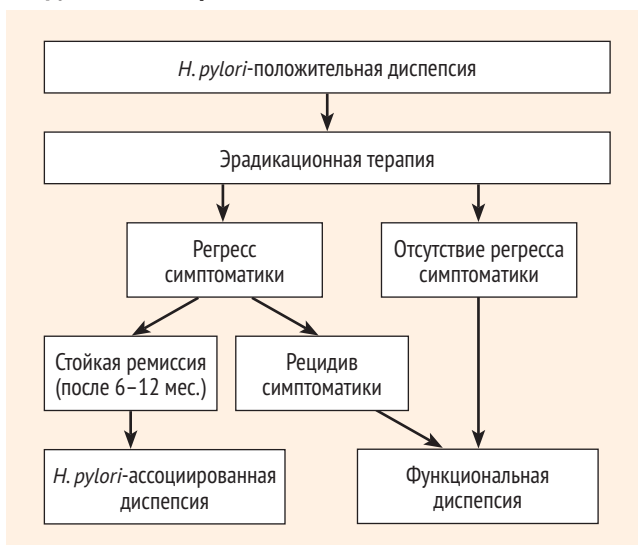
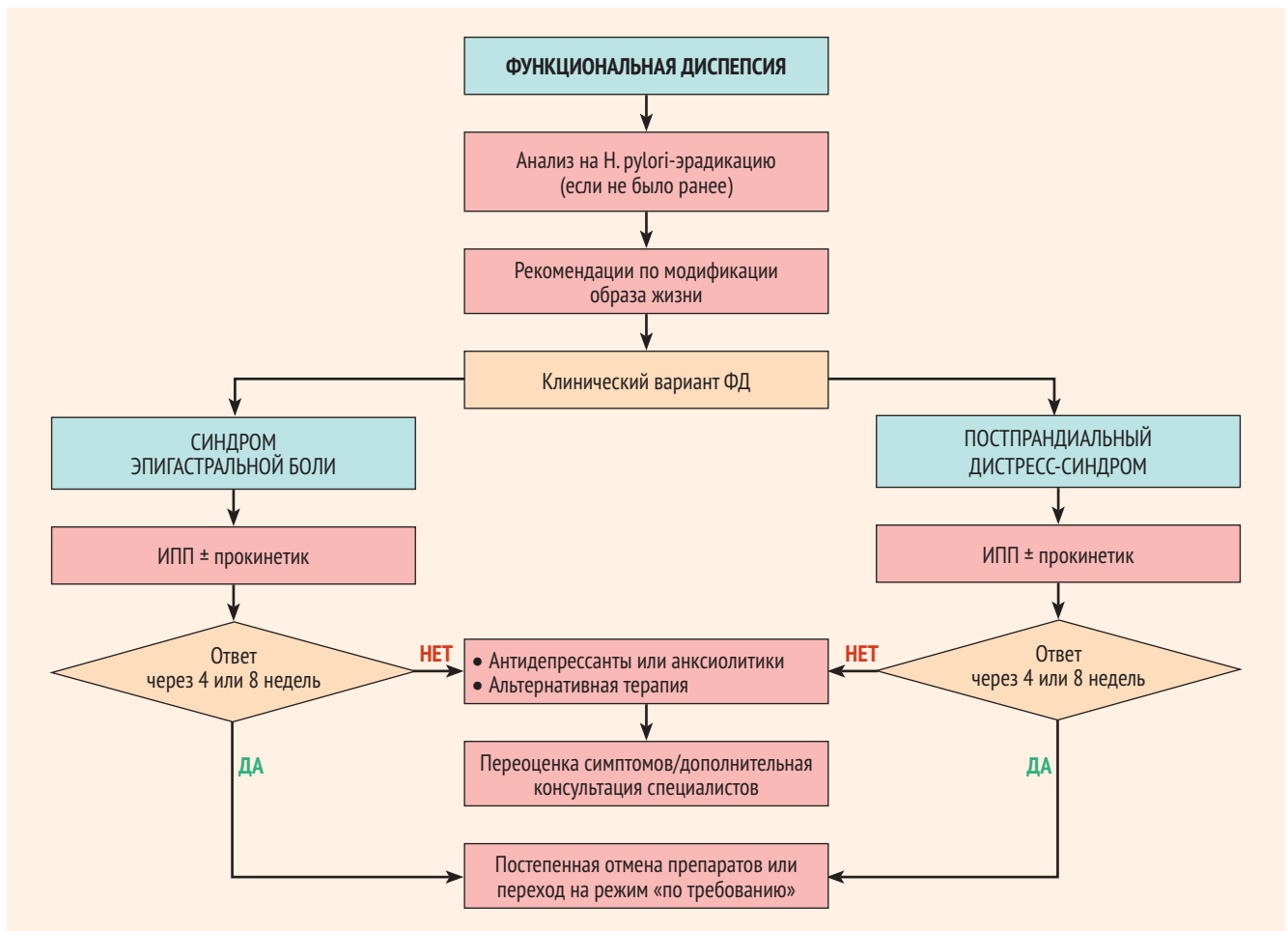


Рисунок 2. Алгоритм терапевтической тактики при ФД [2]

[8, 12, 19, 20]. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики) [8, 12, 19]. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП [19].

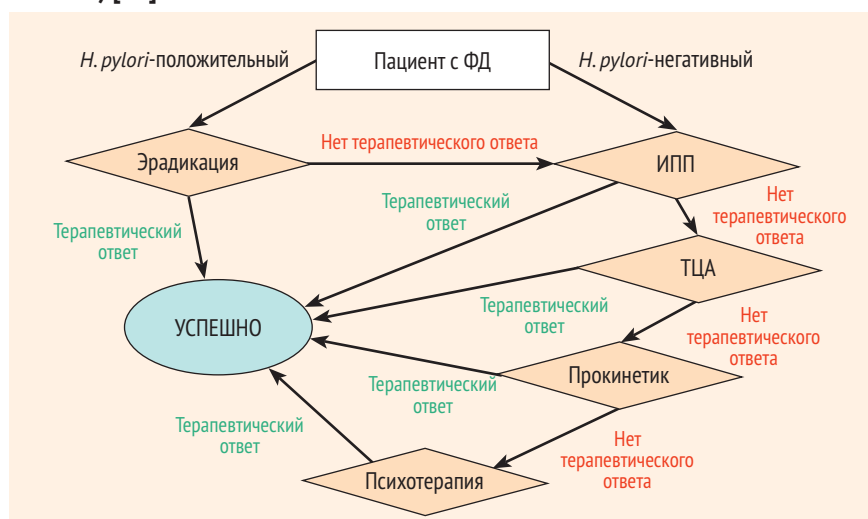
Метаанализ 7 работ, включавших в общей сложности 3 725 больных с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо: 40,3 и 32,7% соответственно. При этом показатель NNT составил 14,6 (95% ДИ: 8,7–57,1) [21]. Наиболее хорошие результаты достигаются при лечении СЭБ и при сочетании ФД с ГЭРБ, эффективность при ПДС у ИПП ниже. Последний метаанализ 16 исследований, опубликованный в 2017 г., также продемонстрировал, что терапия ИПП (курсами от 2 до 8 недель) эффективнее плацебо в рамках регресса симптоматики ФД (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,82–0,94) с показателем NNT 13. При этом комбинация ИПП с прокинетики эффективнее, чем монотерапия ИПП (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,68–1,08) [22]. Согласно консенсусу Маастрихт V (2015 г.), назначение эзомепразола и рабепразола предпочтительно в Европе и Северной Америке в силу того, что в этих популяциях отмечается высокий уровень распространенности фенотипа «быстрых» метаболизаторов ИПП [15]. Эта позиция также касается и нашей страны, где распространенность

фенотипа «быстрых» метаболизаторов составляет 32,65%, а «ультрабыстрых» – 39,75% [23].

Среди препаратов с прокинетиическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприд). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3 178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [24]. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) и домперидона (повышение риска внезапной сердечной смерти при длительном приеме или высоких дозах) большинство специалистов при лечении пациентов с ФД отдает свое предпочтение итоприду [25–27]. Недавний метаанализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2 620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с преобладанием ПДС с низким риском развития побочных явлений [28].

ИПП и прокинетики в современных алгоритмах терапии ФД назначают в стандартных дозировках продолжительностью основного курса от 4 до 8 недель (рис. 2). В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию». При отсутствии ответа на лечение у пациентов с ФД целесообразно дальнейшее продолжение терапии антидепрессантами или анксиолитическими средствами. Согласно последнему метаанализу, психотропные препараты могут быть эффективным способом лечения ФД, особенно препараты групп анксиолитиков и трициклических антидепрессантов [29]. Стоит отметить, что в рекомендациях Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.) предлагается использовать трициклические антидепрессанты у пациентов, не ответивших на терапию ИПП и предшествующую антихеликобактерную терапию (рис. 3).

Рисунок 3. Терапевтический алгоритм при ФД (рекомендации ACG и CAG, 2017 г.) [11]



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГТК*, 2017, 1: 4-11. / Andreev DN, Zaborovskiy AV, Trukhmanov AS et al. Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome IV criteria (2016). *RJGGK*, 2017, 1: 4-11.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное доось. М.: ООО «СТ-Принт», 2015. / Maev IV, Kucheryavyy Yu.A., Andreev DN. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment: scientific dossier. M.: ST-Print LLC, 2015.
3. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015: chap 14.
4. Agrues L. Natural history of dyspepsia. *Gut*, 2002, 50(Suppl 4): iv2-iv9.
5. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19: 643-654.
6. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(2): 167-74.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*, 2013, 4: 38-45. / Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. Functional dyspepsia: the current state of the problem. *Meditsinskiy Vestnik MVD*, 2013, 4: 38-45.
8. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380-92.
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10. / Maev IV, Dicheva DT, Scheglanova MP. Functional dyspepsia in the light of the Rome IV criteria (2016). *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 2016, 2: 5-10.
10. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1262-1279.
11. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(7): 988-1013.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГТК*, 2017, 1: 50-61. / Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RJGGK*, 2017, 1: 50-61.
13. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 27-32. / Kucheryavyy YA, Andreev DN. Functional dyspepsia: a modern algorithm of therapy and the realities of Russian practice. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 2014, 1: 27-32.
14. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-67.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
16. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD002096.
17. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48: 241-247.
18. Du L.J., Chen BR, Kim JJ et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3486-95.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет*, 2012, 9: 13-20. / Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA. Differentiated tactics of treatment of functional dyspepsia syndrome. *Meditsinskiy sovet*, 2012, 9: 13-20.
20. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Helicobacter pylori Infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
21. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(2): 178-185.
22. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD011194.
23. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, Grachev AV, Velikolug KA. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8: 111-4.
24. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (4): CD001960.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*, 2012, 2: 56-60. / Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Possibilities of using domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet*, 2012, 2: 56-60.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 17-22. / Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Clinical significance of the syndrome of «cross» of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2013, 5: 17-22.
27. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*, 2010, 33(11): 1003-14.
28. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7371-7.
29. Ford AC, Luthra P, Tack J et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2017, 66(3): 411-420.