

Рациональный подход к лечению пациентов с функциональной диспепсией

А.С. Казаков¹, С.К. Зырянов¹, Е.А. Ушкалова^{✉1}, Е.К. Насретдинова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Замедление моторики желудка, или синдром диспепсии, – один из самых частых в современной гастроэнтерологии. Симптомы замедленной моторики (диспепсии) встречаются при таких заболеваниях, как гастриты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия и др. Функциональная диспепсия является одним из наиболее частых функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, возникающих главным образом в результате замедления моторики, повышения висцеральной гиперчувствительности. В России наиболее часто таким пациентам ставится диагноз «хронический гастрит». Зачастую в связи с некорректным интерпретированием симптомов действия врачей могут привести к нерациональному использованию разных групп лекарственных средств. К основным вариантам рациональной фармакотерапии относится применение прокинетики, ингибиторов протонной помпы. Нарушения моторики – основной патогенетический механизм формирования функциональной диспепсии. Прокинетики являются 1-й линией терапии моторных нарушений желудка, однако цизаприд уже давно снят с продажи из-за кардиотоксичности, использование домперидона и метоклопрамида ограничено из-за нежелательных реакций, поэтому в настоящее время единственным прокинетиком, который может использоваться в повседневной клинической практике, является итоприда гидрохлорид. В рефрактерных случаях еще одним эффективным вариантом лечения являются трициклические антидепрессанты и психотерапевтические подходы.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, прокинетики, метаанализ, рациональная фармакотерапия

Для цитирования: Казаков А.С., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Насретдинова Е.К. Рациональный подход к лечению пациентов с функциональной диспепсией. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 982–985. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200984

REVIEW

Rational treatment of patients with functional dyspepsia

Alexander S. Kazakov¹, Sergey K. Zyryanov¹, Elena A. Ushkalova^{✉1}, Elena K. Nasretdinova²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Children's Medical Center Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Functional dyspepsia is one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract, which resulted from impaired motor skills, visceral hypersensitivity, increased mucosal permeability, disorders of the autonomic nervous system, etc. There is no specific therapy for this disease, which often leads to the irrational use of various groups of drugs. Drug therapy is recommended only during periods of symptoms. The main options of pharmacotherapy include the use of proton pump inhibitors, phytotherapeutic drugs, eradication therapy of *Helicobacter pylori*. Against the background of possible motor disorders, prokinetics are also one of the possible treatment options, but cisapride has long been withdrawn from sale due to cardiotoxicity, the use of domperidone and metoclopramide is limited due to side effects, especially with long-term therapy, so currently the only prokinetic that can be used in everyday clinical practice is itopride. In refractory cases, tricyclic antidepressants and psychotherapeutic approaches are another effective treatment option.

Keywords: functional dyspepsia, prokinetics, meta-analysis, rational pharmacotherapy

For citation: Kazakov AS, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Nasretdinova EK. Rational treatment of patients with functional dyspepsia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 982–985. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200984

Термин «диспепсия» обобщает спектр жалоб, которые пациент локализует в верхней части живота и которые включают боль и жжение в эпигастрии, чувство тяжести, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту и рвоту [1, 2]. Диспептические жалобы, связанные с замедленной моторикой, в основном проявляются хронически, в виде периодических обострений, в основе которых могут быть органические (на-

пример, гастрит, гастродуоденит, язва желудка, рефлюксная болезнь, заболевания поджелудочной железы и т.д.) или функциональные причины (функциональная диспепсия), но могут возникать остро, например, при гастроэнтерите [3, 4].

При диагностическом обследовании у пациентов с диспепсией в 20–30% случаев выявляются органические причины развития симптомов заболевания, а диагноз

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; тел.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4165-1726

Казаков Александр Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН.

ORCID: 0000-0003-2665-796X

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН.

ORCID: 0000-0002-6348-6867

Насретдинова Елена Кенсариновна – врач-гастроэнтеролог ФГБУ ДМЦ УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4310-7708

[✉]Elena A. Ushkalova. E-mail: eushk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4165-1726

Alexander S. Kazakov. ORCID: 0000-0003-2665-796X

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Elena K. Nasretdinova. ORCID: 0000-0003-4310-7708

«функциональная диспепсия» выставляется только в том случае, если в ходе комплексной диагностики, включая эндоскопию, не обнаруживаются какие-либо структурные или биохимические отклонения, способные привести к развитию данной симптоматики [1–4]. Такие сопутствующие состояния, как холелитиаз, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрозии желудка не обязательно объясняют симптомы и, следовательно, не противоречат диагнозу [5].

Согласно Римским критериям последнего IV пересмотра [1], функциональная диспепсия определяется:

- как стойкая или рецидивирующая диспепсия более 3 мес в течение последних 6 мес;
- без доказательств органической причины при эндоскопической оценке, которая могла бы объяснить симптомы;
- без указаний на то, что происходит облегчение симптоматики диспепсии после акта дефекации или что существует какая-либо связь с нарушениями стула.

Согласно данным критериям, функциональная диспепсия делится по главным симптомам на два основных клинических варианта течения заболевания:

- синдром боли в эпигастрии – преимущественно проявляется болью и ощущениями жжения в эпигастрии;
- постпрандиальный дистресс-синдром – чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение.

Функциональная диспепсия является довольно распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), общая распространенность составляет 21,8%, хотя этот результат может различаться в зависимости от страны [6–12].

После постановки диагноза функциональной диспепсии основное внимание в лечении следует уделять интенсивному обучению пациента [13], поскольку для успеха лечения крайне важно объяснить пациенту природу расстройства простыми и понятными словами, а также обсудить возможные варианты лечения. В настоящее время рекомендуются следующие общие немедикаментозные меры [13]:

- четкое сообщение диагноза с интерпретацией результатов диагностического обследования («заверение» в отсутствии клинической картины злокачественного новообразования), что является важным элементом лечения, учитывая значимость роли психологических факторов в патогенезе развития заболеваний у пациентов с функциональным расстройством;
- разъяснение причин развития симптоматики;
- методики расслабления и релаксации;
- психотерапевтическая консультация.

Диета играет незначительную роль в лечении функциональной диспепсии, однако регулярное питание, отказ от обильных приемов пищи и тщательное пережевывание пищи также могут быть полезны в случае функциональной диспепсии, в то время как прием пищи с высоким содержанием жиров или быстрое поглощение пищи замедляет опорожнение желудка и может привести к обострению симптомов диспепсии [14].

Медикаментозная терапия рекомендуется только в периоды острого проявления или обострения хронического течения заболевания, когда наблюдается выраженная симптоматическая картина [15]. Из-за отсутствия четкой причинно-следственной связи между развитием симптомов и органических нарушений со стороны внутренних органов обычно медикаментозная терапия функциональной диспепсии ограничена по времени и всегда основывается на первичных жалобах. Крайне важно, чтобы реалистичные

цели лечения были согласованы с пациентом, при этом основное внимание должно уделяться разрыву патогенетических звеньев заболевания с помощью разных групп лекарственных средств, которые следует применять систематически [16].

К основным вариантам фармакотерапии относятся применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетики, а также возможно психотерапевтическое лечение с применением антидепрессантов [17].

Многочисленные рандомизированные контролируемые международные исследования ИПП продемонстрировали значительный положительный эффект при их применении на фоне функциональной диспепсии [18, 19]. Однако эффекты ИПП ограничиваются только облегчением болевого синдрома в эпигастрии или устранением симптомов диспепсии с сопутствующим рефлюксом, в то время как на нарушения моторики в виде постпрандиального диспепсического синдрома данная группа не оказывает клинически значимого терапевтического эффекта.

Симптомы диспепсии не всегда специфичны и могут быть проявлением инфекции *Helicobacter pylori*. Поэтому при дифференциальной диагностике всегда следует проводить поиск возбудителя, согласно стратегии «test and treat». [20, 21]. Следует помнить, что некоторые группы препаратов могут влиять на результаты тестирования на *H. pylori*, в связи с этим должны быть заблаговременно отменены, в частности антациды, препараты висмута трикалия дидцетрата, ИПП. При принятии решения о начале антихеликобактерной терапии у пациентов с симптомами диспепсии всегда необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты антибиотикотерапии, а также то, что после эрадикации *H. pylori* только у 10% пациентов развивается долгосрочная бессимптомная ремиссия, в то время как у остальных пациентов симптомы диспепсии довольно быстро возвращаются или сохраняются даже после того, как было достигнуто полное уничтожение *H. pylori* в слизистой оболочке желудка [20–32].

Хотя патогенез функциональной диспепсии еще далеко не полностью изучен, хорошо известно, что перистальтика ЖКТ и висцеральная чувствительность играют очень важную роль [4, 17] в возникновении симптомов. Поэтому использование прокинетики препаратов для лечения таких пациентов является клинически обоснованным. Однако, несмотря на то, что прокинетики улучшают симптомы у пациентов с функциональной диспепсией, уменьшая желудочно-пищеводный рефлюкс, способствуя опорожнению желудка и улучшая желудочную регуляцию, большая часть препаратов не подходит для систематического применения [17, 24–26]. Так, систематическое применение метоклопрамида связано с высокой частотой нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, домперидон может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности: удлинение интервала QT, нарушения ритма, внезапная сердечная смерть; повышать уровень пролактина в сыворотке и вызывать гинекомастию и галакторею, а цизаприд более не применяется из-за высокого риска удлинения интервала QT и тяжелых аритмий [24–26]. Итоприда гидрохлорид – прокинетик, имеющий совершенно иной механизм действия в отличие от других препаратов этой группы, он является как антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов, так и ингибитором ацетилхолинэстеразы [27]. Он не вызывает побочных реакций со стороны центральной нервной системы, поскольку его высокая полярность не позволяет ему преодолевать гематоэнцефалический барьер, практически не повышает

уровень пролактина и не удлиняет интервал QT [24–27]. Кроме того, итоприд вызывает меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими прокинетики препаратами, так как метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, в то время как большинство других прокинетики метаболизируются системой цитохромов P450 [28]. Несколько крупных метаанализов показывают, что итоприда гидрохлорид превосходит другие прокинетики и плацебо в разрешении симптомов функциональной диспепсии, а также достоверно улучшает качество жизни пациентов, а при его применении отмечается хорошая переносимость, поскольку частота возникновения нежелательных реакций не отличается от плацебо [24–26]. Таким образом, итоприда гидрохлорид является фактически единственным прокинетики активным препаратом, который доказал эффективность в контролируемых исследованиях и безопасен при систематическом применении, что делает его применение наиболее рациональным выбором для лечения функциональной диспепсии среди данной группы препаратов.

В настоящее время нет убедительных доказательств в пользу применения гомеопатических средств или пробиотиков в комплексной терапии функциональной диспепсии [17]. Другие методы дополнительной терапии, такие как иглоукалывание или применение спазмолитиков, по данным исследований дают неоднозначные терапевтические эффекты, поэтому они не рекомендуются при лечении функциональной диспепсии [4, 15]. Так, например, тримебутин, относящийся к спазмолитическим препаратам, не должен считаться рациональным выбором для лечения функциональной диспепсии, поскольку данные проведенного метаанализа показывают [24], что информация, касающаяся эффектов тримебутина, может быть недостоверной в связи со скудной представленностью в клинических исследованиях и из-за маленькой численности исследованной популяции. Кроме того, следует обратить внимание на выводы, к которым пришли авторы метаанализа, а именно на то, что относительно небольшое число исследований, оценивающих эффективность применения тримебутина, может частично объяснить несоответствия и неоднозначность эффектов применения спазмолитика при лечении функциональной диспепсии, а также может являться причиной завышения сравнительной эффективности препарата [24]. В остальных крупных метаанализах авторы рассматривали эффективность разных групп препаратов при

лечении функциональной диспепсии, однако тримебутин не считали нужным включить в исследование [25, 26].

Антидепрессанты используются в случае неэффективности других видов фармакотерапии для лечения функциональной диспепсии. Доказано, что трициклические антидепрессанты могут значительно уменьшить тяжесть симптомов диспепсии, особенно в случае развития болей в эпигастриальной области, а ингибиторы обратного захвата серотонина – нет [29]. Имеются также данные, подтверждающие эффективность психотерапии, которые следует учитывать, особенно в случае устойчивой функциональной диспепсии к другим видам терапии [15, 30].

Заключение

Таким образом, стратегия рационального подхода к лечению пациентов с функциональной диспепсией включает в себя проведение диагностики, в том числе аппаратной, для исключения органической причины развития жалоб пациентов, с последующей фармакотерапией в зависимости от результатов. Стратегия наблюдения без какого-либо вмешательства, в том числе лекарственного, обычно неосуществима, поскольку пациенты как правило обращаются к врачу в период выраженной симптоматики с желанием получения немедленной помощи. При функциональной диспепсии в первую очередь следует использовать прокинетики препараты (например, итоприда гидрохлорид как самый эффективный и безопасный из данной группы препаратов). Итоприда гидрохлорид также можно назначить эмпирически при отсутствии у пациента специфических «красных флагов», так как он, в отличие от ИПП, не влияет на результаты теста на *H. pylori*. При выраженном синдроме эпигастриальной боли будет обоснованным назначение ИПП. Если есть сопутствующая инфекция *H. pylori*, должна быть рекомендована эрадикационная терапия в соответствии с национальными рекомендациями. В случае неэффективности всех перечисленных видов фармакотерапии для лечения функциональной диспепсии и после соответствующего обследования на выявление признаков тревожности, депрессии или стресса следует рассмотреть возможность применения антидепрессантов и психотерапевтических методов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:830-7. DOI:10.1016/j.cgh.2010.05.031
3. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG. Clinical Guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988-1013. DOI:10.1038/ajg.2017.154
4. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:467-73. DOI:10.1097/MOG.0000000000000306
5. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373:1853-63. DOI:10.1056/NEJMra1501505
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64:1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
7. Kwan AC, Bao T, Chakkaphak S, et al. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:796-802. DOI:10.1046/j.1440-1746.2003.03081.x
8. Eggleston A, Farup C, Meier R. The domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST): design, subjects and methods. *Scand J Gastroenterol*. 1999;231(Suppl.):9-14.
9. Talley NJ, Tack J, Ptak T, et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57:740-6. DOI:10.1136/gut.2007.132449

10. Mahadeva S, Yadav H, Everett SM, et al. Economic impact of dyspepsia in rural and urban malaysia: a population-based study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18:43-57. DOI:10.5056/jnm.2012.18.1.43
11. Madisch A, Hotz J. Gesundheitsökonomische Aspekte der funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms. *Gesundh Ökon Qual Manag.* 2000;5:32-5.
12. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:561-71. DOI:10.1111/apt.12355
13. Madisch A, Miehle S, Labenz J. Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6577-81. DOI:10.3748/wjg.v11.i42.6577
14. Keshteli AH, Feizi A, Esmailzadeh A, et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr.* 2015;113:803-12. DOI:10.1017/S0007114514004140
15. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17081. DOI:10.1038/nrdp.2017.81
16. Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(2):84-8.
17. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396(10263):1689-702. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
18. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub3
19. 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;5:178-85. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.012
20. Fischbach W, Malfertheiner P, Jansen LP, et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol.* 2016;54:327-63. DOI:10.1055/s-0042-102967
21. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, et al. 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;48:241-7. DOI:10.1097/MCG.0b013e31829f2e25
22. Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167:160-8. DOI:10.1007/s10354-017-0557-3
23. Hohenester B, Rühl A, Kelber O, Schemann M. The herbal preparation STW5 has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:765-73. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00548.x
24. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:83. DOI:10.1186/s12876-017-0639-0
25. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):8-21. DOI:10.1111/apt.16072
26. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD009431. DOI:10.1002/14651858.CD009431.pub3
27. Elmokadem EM, El Borolossy RM, Bassiouny AM, et al. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:126. DOI:10.1186/s12876-021-01712-w
28. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1231-7.
29. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:410-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
30. Orive M, Barrio I, Orive VM, et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res.* 2015;78:563. DOI:10.1016/j.jpsychores.2015.03.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2021



OMNIDOCTOR.RU