

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТОПА 10 МГ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ (НЕЯЗВЕННОЙ) ДИСПЕПСИИ

Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Окоемов М.Н., Анохина Л.Н., Егорова Н.В., Макух Е.А., Чугунникова Л.И.

Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ

Кафедра семейной медицины УНМЦ Управления делами Президента РФ

Бурков Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор.

Заведующий отделением гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований

ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ.

Тел.: 982 10 24, 680 60 00

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается содержание новых Римских критериев III синдрома функциональной диспепсии, приводятся их отличия от Римских критериев II, оцениваются новые подходы к диагностике. Авторы приводят результаты собственного исследования по лечению функциональной диспепсии Ультопом.

Ключевые слова: функциональная диспепсия; диагностика; лечение; Римские критерии

ВВЕДЕНИЕ

Жалобы на различные проявления диспепсии (от греч. dys — нарушение, peptein — переваривать) являются одними из наиболее часто встречающихся у пациентов в развитых странах. Установлено, что в целом около 25% населения страдают от диспепсических симптомов, таких как тошнота, боль в верхних отделах или ощущение дискомфорта по всему животу, и даже если лица с изжогой и симптомами синдрома раздраженного кишечника (СРК) будут исключены из статистики, то частота составит не менее 10% [1].

Эпидемиологические исследования [2; 3] свидетельствуют, что 30–50% пациентов, предъявляющих жалобы на симптомы диспепсии, страдают синдромом функциональной диспепсии (ФД). Все это позволяет заключить, что ФД является наиболее частой причиной диспепсии, в то время как такие заболевания, как ГЭРБ, язвенная болезнь и рак желудка, встречаются реже. В отличие от последних при ФД никаких структурных или биохимических патологических изменений обнаружить не удается [4]. В то же время у больных с этой патологией имеет существенное снижение качества жизни.

Синдром функциональной или неязвенной диспепсии активно изучается в течение последних 20 лет, начиная с 1988 г., когда в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, проходившего в Риме,

был создан специальный комитет по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, который возглавил D.A. Drossman (США). Конечной целью работы Комитета было достижение среди исследователей единства в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе синдрома, и разработка для практических врачей единых согласованных подходов по его диагностике и лечению. Разработанные документы были изданы и получили название Римских критериев.

В 1999 г. Международной рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта были внесены коррективы в первоначальные подходы к ФД, что позволило пересмотреть первоначальное определение. Согласно этому пересмотру (Римские критерии II), синдром диспепсии определяется как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение), локализованное в подложечной области ближе к средней линии. Одновременно было дано определение каждого из симптомов, входящих в данный синдром (табл. 1). Кроме того, в соответствии с этими уточнениями о ФД правомерно вести речь в тех случаях, когда диспепсические расстройства продолжаются свыше 12 недель и в клинической картине заболевания нет таких

Таблица 1

СИМПТОМЫ СИНДРОМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ (РИМСКИЕ КРИТЕРИИ II)	
Симптом	Определение
Боль, локализованная в подложечной области по срединной линии	Боль воспринимается как неприятное ощущение; некоторые пациенты могут чувствовать «повреждение тканей». Другие симптомы могут иметь место, но определяться больным как боль. При расспросе необходимо просить пациента различать боль и чувство дискомфорта
Дискомфорт, локализованный в подложечной области по срединной линии	Субъективно неприятное ощущение, которое не интерпретируется пациентом как боль и которое при детализации может включать симптомы, приведенные ниже
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется сразу после начала еды независимо от объема принятой пищи
Переполнение	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке, которое может быть связано и не связано с приемом пищи
Вздутие в подложечной области	Чувство распираания в подложечной области, которое необходимо отличать от видимого вздутия живота
Тошнота	Ощущение дурноты и приближающейся рвоты

признаков, как исчезновение болей после акта дефекации и изменение частоты и консистенции стула (то есть признаков синдрома раздраженного кишечника).

То есть в тех случаях, когда симптомы диспепсии обусловлены такими заболеваниями, как ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит, злокачественные опухоли, следует говорить о *синдроме органической диспепсии*. Если при тщательном обследовании больного указанных заболеваний диагностировать не удалось, можно говорить о *функциональной, или неязвенной, диспепсии*. Таким образом, ФД является диагнозом исключения.

В 2006 г. были внесены очередные коррективы в «римский» консенсус. Согласно Римским критериям III [5], предпосылкой для функциональных гастроинтестинальных расстройств является отсутствие доказательств наличия «структурных заболеваний» (*structural disease*). В противовес Римским критериям II [4] в Римских критериях III [5] используется термин «структурное» вместо «органическое» заболевание, поскольку у больного (несмотря на отрицательные результаты эндоскопического, ультразвукового или радиологического обследования) могут иметь место нарушения функции органа неизвестной природы. Более того, Римские критерии III более четко определяют симптомы, которые должны иметь место. Пациенты должны страдать от одного или более из следующих симптомов не менее 3 месяцев в течение последних 6 месяцев: приносящее дискомфорт ощущение переполнения после еды, раннее насыщение, боль и/или жжение в эпигастрии [6]. Основываясь на этих симптомах, Римские критерии III подразделяют ФД на постпрандиальный дистресс синдром (*post-*

prandial distress syndrome) и эпигастральный болевой синдром (*epigastric pain syndrome*).

Постпрандиальный дистресс-синдром включает один или оба из следующих симптомов, продолжающихся более 3 месяцев в течение 6 месяцев до момента установления диагноза: беспокоящее пациента ощущение переполнения после еды, появляющееся после обычного по объему приема пищи, несколько раз в неделю и/или ощущение раннего насыщения, которое делает невозможным традиционный (обычный) прием пищи несколько раз в неделю. Сопутствующие симптомы — вздутие, тошнота, чрезмерная отрыжка и эпигастральный болевой синдром.

Эпигастральный болевой синдром отнесен во вторую подгруппу ФД. Для исключения из данной группы пациентов, страдающих ГЭРБ, СРК или заболеваниями желчевыделительной системы, необходимо учитывать, что данный симптомокомплекс включает перемежающуюся боль в эпигастрии, возможно, ощущение жжения (средней интенсивности, не реже одного раза в неделю на протяжении 3 месяцев в течение 6 месяцев до момента установления диагноза). Боль не генерализованная, не локализованная в других отделах живота или грудной клетке, не проходящая после дефекации или не характерная для нарушения функции желчного пузыря или сфинктера Одди [6]. Как предварительное условие для правильного установления диагноза следует учитывать, что для боли при эпигастральном болевом синдроме не характерна ретростеральная боль, она обычно вызывается или облегчается приемом пищи, но может возникать натощак, сопровождаться постпрандиальным дистресс-синдромом.

Вопросы этиологии и патогенеза ФД до настоящего времени остаются недостаточно изученными, а накопленные данные не дают основания признать какой-либо из известных факторов ведущим. Общепризнано, что к развитию ФД могут приводить: гиперсекреция соляной кислоты, алиментарные погрешности, вредные привычки, прием лекарственных препаратов, нервно-психические нарушения, инфекция хеликобактер пилори, изменения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика и дифференциальная диагностика ФД предусматривает прежде всего исключение органических заболеваний, протекающих с симптомами диспепсии. То есть больному необходимо провести всестороннее обследование, включающее ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, мочи, кала (общий и на скрытую кровь). По показаниям проводится рентгенологическое исследование желудка, электрогастрография, суточное мониторирование pH. У больных с эпигастральным болевым синдромом целесообразно определение инфицированности пилорическим хеликобактером (одним или лучше двумя методами). Важную роль при проведении дифференциальной диагностики играет выявление хорошо известных «симптомов тревоги», а обнаружение одного из них ставит под сомнение наличие ФД и требует проведения тщательного, возможно повторного, обследования.

Лечение заболевания представляет сложную задачу и должно начинаться только после завершения пациентом всестороннего обследования, в процессе которого будут исключены структурные нарушения или другие причины диспепсических симптомов, и диагноз ФД будет установлен.

Терапия должна быть комплексной и включать мероприятия по нормализации стиля жизни и характера питания, такие как частое дробное питание (малыми порциями), исключение острой, жирной, «раздражающей» пищи, прекращение курения, уменьшение или прекращение употребления алкогольных и кофеинсодержащих напитков, поддержание нормальной массы тела, которые могут оказать благоприятное влияние на течение заболевания. Кроме того, необходимо проанализировать весь (если таковой имеется) арсенал лекарственных препаратов, принимаемых пациентом, с целью выявления их возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Поскольку нервно-психические факторы провоцируют обострение многих заболеваний, нормализация режима труда и отдыха, борьба с физическим и эмоциональным перенапряжением, нормализация психического статуса, включая беседы с психотерапевтом, назначение седативных препаратов и анксиолитиков могут иметь решающее значение в лечении данной категории больных.

В контексте медикаментозной терапии ФД больным назначаются различные группы препаратов: блокаторы желудочной секреции, антациды, прокинетики, цитопротекторы, анальгетики, антидепрессанты, эрадикационная терапия, спазмолитики, противорвотные средства, травяные сборы [3]. В недавнем Кохрановском метаанализе было показано, что антисекреторная терапия H₂-блокаторами или ингибиторами протонной помпы (ИПП) эффективна при ФД, в то время как сукралфат оказался не эффективнее плацебо. В этом же исследовании препараты висмута лишь незначительно превосходили плацебо [7]. В другом недавно опубликованном метаанализе [8] было показано, что эффективность ИПП при ФД превосходит плацебо, но значимые эффекты были получены только у больных с «язвенноподобной» диспепсией.

Поскольку нет определенных доказательств преимуществ какого-либо конкретного ИПП перед другими в лечении кислотозависимых заболеваний, в реальной жизни важнейшим критерием выбора препарата становится его доступность. Учитывая все вышесказанное, нами было проведено открытое несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности Ультопа 10 мг (омепразол, выпускаемый словенской фармацевтической компанией КРКА) в лечении больных, страдающих синдромом функциональной диспепсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 28 пациентов, 10 мужчин и 18 женщин в возрасте от 22 до 46 лет (средний возраст $31,2 \pm 2,3$ года) с верифицированным синдромом функциональной диспепсии (эпигастральным болевым синдромом).

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим параметрам: уменьшение или исчезновение болей, отсутствие основного симптома как минимум в течение 7 дней.

Критерием включения в исследование являлось наличие болей в подложечной области (табл. 1); пациенты, которые в течение 30 дней до включения в исследование не принимали антисекреторные препараты, а трех суток — антациды; для женщин детородного возраста — адекватная контрацепция; подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования были: возраст младше 18 и старше 50 лет; наличие в анамнезе болезней органов пищеварения, неопластических, эндокринных или системных заболеваний, хирургических вмешательств на органах брюшной полости; выявление при клиническом, лабораторно-инструментальном обследовании заболеваний или структурных нарушений со стороны органов пищеварения; гиперчувствительность или аллергия к омепразолу; потребность в сопутствующей терапии препаратами, имеющими побочное действие

на желудочно-кишечный тракт; беременность и лактация; алкогольная зависимость.

После подписания информированного согласия проводился тщательный респрос и анализ жалоб, данных анамнеза, результатов объективного осмотра каждого пациента.

Лабораторно-инструментальное обследование включало клинический и биохимический (билирубин, белок, глюкоза, мочеви́на, креатинин, АСТ, АЛТ, ГГТП) анализы крови, общий анализ мочи, анализ кала общий и на скрытую кровь, УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, полые органы, почки, магистральные сосуды), ЭГДС, уреазный экспресс-тест «Хелпил-тест».

Выраженность субъективной симптоматики (болевого синдрома) оценивалась пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) во время 1-го (день включения) и 4-го (на 28-й день) визитов, на втором (7-й день) и третьем (14-й день) — заочно в процессе телефонного интервью.

Психический статус больного (у 21 человека), оценка выраженности и динамики тревожной и депрессивной симптоматики определялись во время консультации с психотерапевтом с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), Шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований США (CES-D), опросника реакции на болезнь.

После завершения обследования, установления выраженности симптоматики больному назначалась монотерапия Ультопом в дозе 10 мг (ежедневно, утром, натощак до первого приема пищи).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения жалоб больных (табл. 2) показали, что выраженность болевого синдрома по ВАШ колебалась от 8,1 до 4,7 (средняя $6,1 \pm 1,4$), при этом преобладали тупые ноющие боли, беспокоившие подавляющее большинство пациентов ежедневно. У 8 пациентов отмечался дискомфорт в подложечной области, у 8 и 7 — ощущение переполнения и раннего насыщения, а пятерых — тошнота.

Пальпация живота выявила болезненность в эпигастрии у 24 пациентов (у четверых она была безболезненной): у 16 — умеренную и у 8 — слабую. Физикальная оценка степени избыточности веса с использованием показателя индекса массы тела (ИМТ) показала, что нормальный диапазон имел место в 22 случаях (ИМТ в пределах от 21 до 24 кг/м^2). У двоих больных масса тела была недостаточной (ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$), а у четверых индекс несколько превышал нормативные показатели (от $25,0$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$), то есть имела место избыточная масса тела I степени.

Со стороны психического статуса лишь у 5 пациентов не было выявлено психической патологии,

у остальных — различной степени выраженности нарушения. Так, у 8 больных зафиксированы легкие депрессивные, у пяти — неглубокие ипохондрические расстройства, у двоих имела место тревожная депрессия и у одного — расстройства шизофренического спектра.

В полученных результатах лабораторных анализов диагностически значимых отклонений отмечено не было.

УЗИ также не выявило структурных изменений со стороны осмотренных органов, однако в 22 случаях имели место признаки гиперсекреции желудка (наличие свободной жидкости натошак после ночного голодания), в 16 — дуоденогастрального рефлюкса (визуализировался ретроградный турбулентный поток содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок).

ЭГДС не обнаружила структурных изменений слизистой оболочки желудка, в то же время «Хелпил-тест» подтвердил наличие хеликобактерной инфекции у 22 больных. Признаки дуоденогастрального рефлюкса (наличие желчи в желудочном содержимом) были отмечены в 18 случаях.

К 7-му дню терапии боли сохранялись в половине наблюдений, однако выраженность их существенно снизилась (средняя $5,1 \pm 1,1$). 14 пациентов жалоб на боль не предъявляли, ощущение дискомфорта, переполнения в эпигастрии сохранялось у восьми.

К 14-му дню терапии боль беспокоила шестерых больных, но выраженность ее была достоверно ниже (средняя $2,3 \pm 1,1$), чем до начала лечения; ощущение дискомфорта, переполнения в эпигастрии сохранялось также у 6 пациентов.

К контрольному сроку (28-й день) болевой синдром был купирован во всех случаях, вместе с тем диспепсические симптомы (ощущение дискомфорта, переполнения в подложечной области, чувство раннего насыщения, тошнота) сохранялись у троих больных.

Никаких нежелательных явлений в процессе терапии зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям о патогенезе и лечении ФД, медикаментозная терапия заболевания предполагает возможность использования различных групп препаратов с отличным механизмом действия, уровня доказанной эффективности и безопасности. При этом их выбор должен основываться на результатах всестороннего обследования, скрупулезного анализа жалоб больного, выяснения в каждом конкретном случае ведущего признака болезни.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО, ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ				
Симптом	До лечения	7-й день	14-й день	28-й день
Боль в подложечной области	28	13	6	0
в том числе:				
– острая	2	0	0	0
– тупая, ноющая	26	13	6	0
Боль в подложечной области:				
– выраженная	9	0	0	0
– умеренная	14	5	4	0
– слабая	5	8	2	0
– отсутствует	0	15	22	28
Боль в подложечной области:				
– ежедневно	19	5	2	0
– периодически возникающая, но не менее 2 раз в неделю	9	8	4	0
Боль в подложечной области, в том числе:				
– «ночная»	8	0	0	0
– «голодная»	9	0	0	0
– «поздняя»	6	2	2	0
Иррадиация в спину	6	2	0	0
Ощущение дискомфорта в подложечной области	8	3	1	2
Ощущение переполнения	8	6	3	2
Чувство раннего насыщения	7	6	4	1
Тошнота	5	1	0	1

Проведенная работа показала, что подавление продукции соляной кислоты Ультопом у больных с эпигастральным болевым синдромом, обусловленным возможной гиперсенситивностью желуд-

ка к HCl, в короткие сроки позволяет добиться хороших клинических результатов. Ультоп (10 мг) можно рекомендовать к использованию в качестве монотерапии для лечения ФД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Locke G.R.* Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 12. — P. 435–442.
2. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 33–55.
3. *Monnikes H., Schmidtman M., Wisser A.-S.* Functional dyspepsia — pathomechanisms, diagnostics, therapy and prospects // *Future perspectives in gastroenterology* / Eds.: Carey M.C., Dite P., Keim V., Mossner J. — Springer, 2008. — P. 47–60.
4. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al.* Functional gastroduodenal disorders // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. 1137–1142.
5. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
6. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al.* Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
7. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al.* Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia [Электронный ресурс] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 4. — CD 001960.
8. *Wang X., Fang J.Y., Lu r. et al.* A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori* // *Digestion.* — 2006. — Vol. 73. — P. 178–186.