

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Терапевтические подходы к лечению диспепсии

Диспепсия остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, ее распространенность в некоторых странах достигает 40% [1]. Большинство пациентов с диспепсией не обращаются за медицинской помощью [2], меньшая же часть обращается к врачу вследствие выраженной клинической симптоматики или для выяснения основной причины ее появления [3].

Под диспепсией понимают постоянную или рецидивирующую боль в эпигастрии (иногда интерпретируемую пациентами как неприятные ощущения), чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение [4]. Диагноз «необследованная диспепсия» устанавливают пациентам с вновь появившимися или рецидивирующими диспепсическими симптомами, которым ранее исследования не проводились. Необследованную диспепсию следует отличать от функциональной диспепсии. Диагноз функциональной диспепсии устанавливают на основании соответствия жалоб больных Римским критериям III, а также с учетом отсутствия у пациентов изменений в клинических и биохимических анализах крови, органических изменений органов пищеварения при эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) и ультразвуковом исследовании брюшной полости и симптомов тревоги.

Симптомы тревоги при диспепсии:

- возраст >55 лет;
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- анемия;
- уплотнение в эпигастрии при пальпации;
- прогрессирующая дисфагия;
- быстрое насыщение;
- анорексия;
- одинофагия (болезненное глотание);
- повторяющаяся рвота;
- ранее документированная пептическая язва;
- операция на желудке или злокачественная опухоль в анамнезе;
- рак ЖКТ в семейном анамнезе;
- необъяснимое снижение массы тела (>10%);
- лимфаденопатия.

В данной статье рассмотрены вопросы лечения больных с необследованной диспепсией с учетом действующих рекомендаций и результатов рандомизированных контролируемых исследований.

Начальный этап терапии при необследованной диспепсии с симптомами тревоги

В странах Западной Европы и Северной Америки рекомендуется проводить эндоскопию всем пациентам с необследованной диспепсией в возрасте 50-55 лет [1, 6, 7]. В этом возрасте заболеваемость злокачественными опухолями верхнего отдела ЖКТ начинает существенно возрастать [8], хотя в ряде стран Восточной Европы и азиатских стран используется меньший возрастной порог в связи с высокой распространенностью рака желудка к более молодому возрасту [9]. Наличие симптомов тревоги у пациентов с диспепсией должны вызвать настороженность, поскольку эти симптомы и признаки связаны с высокой вероятностью злокачественных опухолей верхнего отдела ЖКТ. По этой причине во всех национальных рекомендациях подчеркивается, что лицам с диспепсией и симптомами тревоги необходимо безотлагательное проведение ЭФГДС для исключения рака пищевода и желудка [1, 6].

Вместе с тем данные метаанализа N. Vakil и соавт. (2006) [10], включавшего 15 клинических исследований по оценке симптомов тревоги в диагностике опухолей

верхнего отдела ЖКТ, не подтвердили прогностическую значимость симптомов тревоги. Из 57 363 пациентов с диспепсией рак был выявлен у 458 (0,8%). При анализе 7 исследований (n=46 161; у 0,3% обнаружен рак), непосредственно оценивающих наличие или отсутствие тревожных симптомов, их чувствительность варьировала от 0 до 83% (общая чувствительность – 67%), специфичность – от 40 до 98% (общая специфичность – 66%). При этом отмечена статистически значимая гетерогенность данных между исследованиями. При оценке клинического диагноза, основанного на мнении врача (3 исследования; n=3159; у 2,4% пациентов обнаружен рак), чувствительность клинического решения колебалась между 11 и 53% (общая чувствительность – 29%) при очень высокой специфичности – 97-98% (общая специфичность 97%). Анализ отдельных тревожных симптомов в прогнозировании рака показал следующие результаты. Для снижения массы тела (8 исследований, n=48 499; у 0,7% обнаружен рак) чувствительность составила 13-78% (общая – 49% с гетерогенностью между исследованиями); специфичность – 70-99% (общая – 84% также с гетерогенностью между исследованиями). Для дисфагии (5 исследований; n=9646; у 2,0% выявлен рак) чувствительность колебалась от 4 до 62% (общая – 39% со значимой гетерогенностью), специфичность – от 67 до 99% (общая – 85% также со статистической гетерогенностью между исследованиями). Несколько лучшие результаты в отношении прогностической значимости дисфагии были получены при раке пищевода (2 исследования; n=5492; у 1,7% обнаружен рак): общие чувствительность и специфичность составили 59% и 97% соответственно. Симптом анемии (4 исследования; n=42 327; у 0,4% выявлен рак) продемонстрировал чувствительность от 0 до 13,5% (общая чувствительность – 13% без гетерогенности между исследованиями) и специфичность 90-97% (общая специфичность – 95% со значимой гетерогенностью между исследованиями).

Таким образом, результаты метаанализа [10] показали, что тревожные симптомы и клинический диагноз являются относительно неточными инструментами в диагностике рака верхнего отдела ЖКТ. Так, при наличии этих симптомов отмечена низкая прогностическая ценность положительного результата; прогностическая ценность отрицательного результата оказалась высокой для всех отдельных симптомов и общей клинической оценки, что связано прежде всего с низкой распространенностью рака при диспепсии (0,8%). Авторы заключили, что у больных с диспепсией необходимы дальнейшие исследования значения тревожных симптомов и физических признаков в диагностике рака, в частности с использованием более четкого их определения и количественной характеристики, а также их комбинации.

Начальный этап терапии при необследованной диспепсии без симптомов тревоги

Выполнение безотлагательной эндоскопии верхнего отдела ЖКТ у молодых лиц с необследованной диспепсией без симптомов тревоги также можно считать

целесообразным по двум причинам. Во-первых, эта диагностическая процедура позволяет обнаружить рак желудка и пищевода на ранней стадии, когда возможно проведение хирургического лечения. Во-вторых, получение отрицательных результатов предоставляет определенные гарантии как для врача, так и для пациента [11]. Однако при ограниченном бюджете здравоохранения и с учетом расходов на проведение ЭФГДС принятие такого подхода вряд ли будет экономически целесообразным в большинстве систем здравоохранения. Кроме того, при эндоскопии у пациентов с необследованной диспепсией без симптомов тревоги в большинстве случаев органическая патология не выявляется, что соответствует функциональной диспепсии; у некоторых больных подтверждается либо эрозивный эзофагит, либо язвенная болезнь, и лишь у <1% выявляется опухоль желудка или пищевода [12, 13].

Существует ряд стратегий начального ведения пациентов молодого возраста с необследованной диспепсией без симптомов тревоги.

1. Неинвазивное определение инфицированности *H. pylori* и проведение ЭФГДС у лиц с положительным результатом теста (подход *test and score* – тест и обследование).

2. Тестирование на *H. pylori* и при положительном результате проведение эрадикационной терапии (стратегия *test and treat* – тест и лечение).

3. Эмпирическая кислотосупрессивная терапия.

База данных по ведению пациентов с необследованной диспепсией является одной из наибольших и наиболее полных в гастроэнтерологии, поскольку содержит данные многочисленных рандомизированных клинических исследований по сравнению этих стратегий. В таких исследованиях оценивались терапевтические подходы, применяемые в обычной клинической практике; сравнивались две стратегии между собой (а не с плацебо), и были получены результаты, клинически значимые для врачей и пациентов. Тем не менее проведение масштабных клинических исследований в этой области сопряжено с определенными трудностями, а отдельные исследования с потенциально незнанными различиями в клинических результатах часто не включаются в анализ. Кроме того, несмотря на то что одной из задач сравнения терапевтических подходов к ведению пациентов с диспепсией является оценка эффекта перехода от одной стратегии к другой на затраты здравоохранения, во многих исследованиях информация об экономических затратах либо неполная, либо отсутствует.

Стратегия *test and score* или эмпирическая кислотосупрессивная терапия?

Поскольку важная роль в развитии дистального рака желудка и пептической язвенной болезни принадлежит *H. pylori* [14, 15], стратегия *test and score* теоретически позволяет исключить пациентов с низким риском без существенной патологии верхнего отдела ЖКТ из группы лиц, нуждающихся в проведении эндоскопии. Таким больным в дальнейшем может проводиться симптоматическая терапия, что



А.Н. Беловол

снижает необходимость в выполнении эндоскопии.

В исследовании P. Patel (1995) [16], включавшем 183 пациентов с диспепсией в возрасте до 45 лет, осуществлялся скрининг симптомов тревоги и приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также проведены серологические тесты на *H. pylori*. Эндоскопия была выполнена 113 пациентам, из которых 90 (49%) были серологически положительными, у 14 (8%) отмечены симптомы тревоги; 9 (5%) больных регулярно принимали НПВП. У 34 (19%) участников исследования выявлена пептическая язва. Остальным 70 (38%) пациентам, серонегативным по *H. pylori* без симптомов тревоги, не принимавшим НПВП, при обращении к врачам общего профиля в связи с появлением симптомов диспепсии эндоскопия не проводилась. При повторной оценке (группа, которой эндоскопия не проводилась) выраженность симптомов (p=0,002) и терапевтические вмешательства (p=0,0002) были существенно меньше в течение 6 мес после скрининга, чем за 6 мес до него. Только 3 серонегативным пациентам, обратившимся после скрининга повторно, потребовалось проведение эндоскопии, при этом патологии у них не было выявлено. Таким образом, эндоскопическое исследование удалось избежать у 36% больных. При сравнении серонегативных пациентов, которым проводилась / не проводилась ЭФГДС, существенных различий по выраженности симптомов (отношение шансов – ОШ – 1,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53-2,35; p=0,77) и вмешательств в события в жизни (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,38-1,76; p=0,61) не обнаружено. Однако у пациентов, которым эндоскопия не проводилась, частота приема лекарственных средств была значительно меньшей (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17-0,80; p=0,01). Авторы заключили, что скрининг *H. pylori* с помощью серологических тестов, оценка симптомов тревоги и учет приема НПВП заслуживают внимания при ведении пациентов с диспепсией. У больных с диспепсией, прошедших неинвазивное тестирование, удалось избежать проведения эндоскопии и уменьшить медикаментозную нагрузку.

В нескольких исследованиях проводилось сравнение стратегии *test and score* с начальным лечением по усмотрению лечащих врачей или эмпирической терапией ингибиторами протонной помпы [17, 18]. Так, в многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование В.С. Delaney и соавт. (2001) [17] включили 478 пациентов в возрасте до 50 лет с диспепсией длительностью более 4 нед. Больным проводили тестирование на *H. pylori* и в случае положительного результата выполняли эндоскопию. Пациентам контрольной группы назначали кислотосупрессивную терапию или направляли их к специалисту на усмотрение врачей общей практики. У 40% больных обнаружена *H. pylori*-положительная реакция. Эндоскопия проведена 45% участников основной группы и 25% больных контрольной группы. Значительно чаще

язвенную болезнь диагностировали у пациентов основной группы (7,4 против 2,1%; $p=0,011$). По шкале выраженности симптомов и качеству жизни различий между группами не отмечено; при этом у всех пациентов наблюдалось улучшение. Несущественные различия обнаружены по количеству выписываемых препаратов, консультаций или направлений к специалистам. Стоимость лечения оказалась выше в основной группе (367,85 против 253,16 фунта стерлингов на 1 пациента). Авторы заключили, что стратегия тестирования на *H. pylori* и проведение эндоскопии увеличивает количество ЭФГДС. Дополнительные расходы не компенсируются преимуществами в отношении симптомов диспепсии и качества жизни пациентов. Таким образом, стратегия *test and score* менее рентабельна, чем обычная терапия, назначаемая по усмотрению врача.

В другом исследовании (P. Bytzer et al., 1994) было продемонстрировано фактически увеличение количества эндоскопий в лечебной ветви *test and score* с соответствующим повышением затрат здравоохранения и незначительным различием клинической симптоматики между двумя терапевтическими стратегиями.

Безотлагательная эндоскопия или эмпирическая кислотосупрессивная терапия?

В пяти клинических исследованиях по сравнению безотлагательной эндоскопии с эмпирической кислотосупрессивной терапией [19-23] ингибиторами протонной помпы или H_2 -блокаторами получены различные результаты. В исследовании M.P. Liscok и соавт. (1997) [11] подтверждено, что безотлагательная эндоскопия имеет преимущества с точки зрения улучшения клинической симптоматики, по-видимому, благодаря подтверждению отрицательного результата. Однако средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 53,6 года, поэтому данные не могут быть обобщены на всех больных с необследованной диспепсией.

В исследовании, проведенном Duggan и соавт. [18], через 2 мес наблюдения количество больных, сообщивших об отсутствии или минимальных диспепсических симптомах, составило 74% в группе безотлагательной эндоскопии и 55% в группе эмпирической антисекреторной терапии ($p=0,009$), но к концу 1-го года разница была минимальной во всех лечебных ветвях. Безотлагательная эндоскопия ассоциировалась с меньшим количеством консультаций в связи с диспепсией ($p=0,003$). На фоне эмпирической терапии были низкими первоначальные затраты, однако при последующем наблюдении количество эндоскопий возрастало.

В исследовании Bytzer и соавт. [19] включили 414 пациентов, рандомизированных на группы безотлагательной эндоскопии или эмпирической терапии H_2 -блокаторами с проведением диагностической эндоскопии только при недостаточной эффективности терапии или рецидиве симптомов диспепсии в течение 1 года. Исследование завершили 373 пациента. При эндоскопии органическая патология была обнаружена у 68 (33%) из 208 больных группы безотлагательной эндоскопии, причем у 45 выявлена пептическая язва. В группе сравнения эндоскопия выполнена 136 (66%) из 205 больных, причем в 40% случаев диагностирована пептическая язва. При оценке симптомов и качества жизни через 1 год наблюдения различий не отмечено. Стратегия эмпирической терапии у пациентов с диспепсией ассоциировалась с более высокими затратами, главным образом вследствие увеличения дней нетрудоспособности больных и количества применяемых препаратов для лечения пептической язвы. Эти данные позволили заключить, что безотлагательная эндоскопия является экономически более эффективной стратегией по сравнению с эмпирической терапией

H_2 -блокаторами у пациентов с тяжелой формой диспепсии.

Delaney и соавт. [20] провели сравнительный анализ экономической эффективности безотлагательной эндоскопии и эмпирической кислотосупрессивной терапии у 422 пациентов с диспепсией. Первичной конечной точкой исследования было влияние терапии на симптомы диспепсии и экономическую эффективность, вторичной – качество жизни и удовлетворенность пациентов лечением. Через 12 мес наблюдения проведено сравнение данных 213 (84%) больных, которым выполнялась начальная эндоскопия, и 75 (41%) пациентов группы контроля. В группе безотлагательной эндоскопии наблюдалось существенное улучшение по шкале оценки симптомов ($p=0,03$), качества жизни ($p=0,03$) и уменьшение на 48% частоты приема ингибиторов протонной помпы ($p=0,005$). Через 12 мес это дало инкрементальный коэффициент «затраты/эффективность» (ICER) 1728 фунтов стерлингов на одного бессимптомного пациента. При этом ICER зависел от стоимости эндоскопии, а именно снижался с уменьшением последней. По результатам исследования был сделан вывод о том, что у пациентов с диспепсией старше 50 лет безотлагательная эндоскопия может быть экономически эффективным вмешательством.

В исследовании Laheij и соавт. [21] проведен анализ эффективности затрат у пациентов с диспепсией, рандомизированных на безотлагательную эндоскопию ($n=38$) или эмпирическую терапию омега-3-жирными кислотами и серологическое тестирование на *H. pylori* (в случае рецидива симптомов) с последующей эрадикацией у сероположительных пациентов ($n=42$). Длительность исследования составила 1 год. В группе эмпирической терапии 13 пациентам (31%) проведена эндоскопия. Среднее количество дней, в течение которых больные оценивали симптомы диспепсии, в группе эмпирической терапии составило 266 (95% ДИ 226-307), из которых 166 (95% ДИ 128-204) были бессимптомными. В группе безотлагательной эндоскопии отмечено 159 (95% ДИ 119-198) бессимптомных дней из 255 зарегистрированных (95% ДИ 209-302). Средние медицинские затраты составили 284 доллара США (95% ДИ 218-350) в группе эмпирической терапии и 491 доллар США (95% ДИ 383-600) в основной группе. Злокачественная опухоль была обнаружена у 2 пациентов группы эмпирической терапии и у 1 больного группы безотлагательной эндоскопии. Таким образом, у пациентов со стойкими симптомами диспепсии эмпирическая терапия обеспечивала снижение необходимости в проведении диагностических эндоскопий на 69% и уменьшение медицинских затрат при эквивалентной эффективности в течение 1 года по сравнению с безотлагательной эндоскопией с последующим целенаправленным лечением.

В целом, по данным 5 исследований, злокачественные опухоли верхнего отдела ЖКТ были обнаружены у 5 больных при последующей эндоскопии в лечебной ветви эмпирической кислотосупрессивной терапии и у 9 пациентов группы безотлагательной эндоскопии, однако существенная задержка в диагностике отмечена у одного человека вследствие назначения эмпирической кислотосупрессивной терапии.

Экономические затраты оказались выше при проведении безотлагательной эндоскопии в 3 из 4 исследований [19-21] и ниже при выполнении срочной эндоскопии в одном исследовании [19].

Безотлагательная эндоскопия или стратегия *test and treat*?

В 6 рандомизированных клинических исследованиях [18, 22-26] проводилось сравнение безотлагательной эндоскопии со стратегией *test and treat*. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании

N.T. Lewin van den Broek и соавт. [27] изучена эффективность различных терапевтических подходов у 349 пациентов с диспепсией, обратившихся к врачам общей практики. Длительность наблюдения составила 1 год. Анализ стратегий, применяемых в обычной клинической практике, не выявил существенных различий по влиянию на симптомы диспепсии между группами больных. Преимуществ безотлагательной эндоскопии не отмечено.

Thijs и соавт. (2003) проанализировали эффективность терапевтических подходов у пациентов с диспепсией в возрасте до 50 лет [22]. Отмечено, что стратегии, основанные на неинвазивном определении *H. pylori*, являются наиболее экономически оправданными. В популяции с распространенностью *H. pylori* 30-40% терапевтический подход *test and treat* является наиболее эффективным первым шагом. У больных с *H. pylori*-отрицательным результатом или при сохранении симптомов после успешной эрадикационной терапии оправдана эмпирическая терапия антисекреторными препаратами. В случае неэффективности такого терапевтического подхода проводится эндоскопия. В популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* более подходящей стратегией является *test and score*. В регионах с очень низкой распространенностью *H. pylori* у пациентов с диспепсией неинвазивное тестирование хеликобактерной инфекции утрачивает свое значение, и рациональным начальным шагом является эмпирическая терапия антисекреторными препаратами. Таким образом, при выборе оптимального терапевтического подхода у пациентов с диспепсией необходимо учитывать распространенность *H. pylori* в популяции.

В другое исследование (A.T. Lassen et al., 2000) включили 500 больных первичного звена с диспепсией (боли в эпигастрии ≥ 2 нед без симптомов тревоги), рандомизированных на стратегию *test and treat* ($n=250$) или безотлагательную эндоскопию ($n=250$). Средний возраст участников составил 45 лет, 28% из них были инфицированы *H. pylori*. Наблюдение длилось 1 год. По влиянию на клинические симптомы диспепсии, показатели качества жизни, количество посещений врача, пропущенных дней по болезни и частоту госпитализации различий между группами не отмечено. 12% пациентов группы *test and treat* и 4% лечебной ветви безотлагательной эндоскопии были не удовлетворены результатами терапии ($p=0,013$). Авторы заключили, что терапевтический подход *test and treat* эффективен и безопасен для лечения пациентов с диспепсией в первичном звене подобно стратегии безотлагательной эндоскопии, однако при этом меньшее число пациентов удовлетворены результатами своего лечения.

В контролируемое исследование K.E. McColl и соавт. (2002) вошли 708 пациентов с диспепсией в возрасте до 55 лет, рандомизированных на неинвазивное определение *H. pylori* с помощью дыхательного уреазного теста или эндоскопию плюс тестирование на хеликобактерную инфекцию [25]. Длительность наблюдения составила 1 год. Критерием оценки эффективности была выраженность симптомов диспепсии (оцениваемая по специальной шкале Глазго). В динамике проведен анализ данных 586 пациентов. Оценка клинических проявлений диспепсии не выявила существенных различий между двумя лечебными ветвями. Только 8,2% участников группы *test and treat* потребовалось проведение дальнейшей эндоскопии. Удовлетворенность лечением и качеством жизни пациентов в обеих группах были сравнимы. Стратегия *test and treat* являлась более предпочтительной для больных. Авторы заключили, что неинвазивное определение *H. pylori* является столь же эффективным и безопасным, как и эндоскопия, и при этом сопряжено с меньшими неудобствами для пациентов. Таким образом,

при выборе терапевтического подхода следует отдавать предпочтение неинвазивному определению *H. pylori* с последующим лечением.

В двух других исследованиях [23, 26] принимали участие больные младше 45 лет, поэтому полученные результаты не могут быть обобщены на всех пациентов с диспепсией. Так, в проспективном исследовании S. Mahadeva и соавт. (2008) 432 пациента (средний возраст 30 лет, 46% мужчин) были рандомизированы на проведение дыхательного уреазного теста ($n=222$) или безотлагательной эндоскопии ($n=210$) [26]. Длительность наблюдения составила 12 мес. Всего исследование завершили 387 (89,6%) больных. К 12-му месяцу не отмечено различий в динамике симптомов (по данным опросника по диспепсии Лидса) между обоими терапевтическими подходами, однако в группе безотлагательной эндоскопии больше пациентов были «очень удовлетворены» лечением (40,0 против 21,6%; $p<0,0001$). Дополнительно эндоскопии выполнялись более часто в группе *test and treat* (25 против 10; $p=0,03$), тем не менее продолжительность медикаментозной терапии оказалась большей в группе безотлагательной эндоскопии (длительность приема ингибиторов протонной помпы 3,6 против 2,0 нед; $p<0,001$; H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов – 5,3 против 3,9 нед; $p=0,017$; прокинетики – 1,4 против 0,4 нед; $p<0,001$). Средние затраты на проведение безотлагательной эндоскопии были существенно выше, чем при осуществлении терапевтического подхода *test and treat* (179,05 против 87,1 доллара США; $p<0,0001$). Таким образом, у молодых азиатских пациентов с неосложненной диспепсией стратегия *test and treat* является экономически более оправданной, но характеризуется меньшей удовлетворенностью пациентов, чем безотлагательная эндоскопия.

Ни в одном из исследований не отмечено каких-либо преимуществ с точки зрения улучшения клинических симптомов в пользу безотлагательной эндоскопии. В проспективном исследовании Heaney и соавт. [23] проведено сравнение стратегий *test and treat* с безотлагательной эндоскопией в отношении влияния на клинические симптомы и качество жизни у Hp -положительных пациентов младше 45 лет с диспепсией без симптомов тревоги. Определение *H. pylori* проводили посредством дыхательного уреазного теста с нерадиоактивным ^{13}C . В исследование включили 104 пациента с Hp -положительным результатом, которых рандомизировали или на эрадикационную терапию ($n=52$), или на проведение ЭФГДС ($n=52$). Длительность наблюдения составила 12 мес. В обеих группах отмечено существенное улучшение по шкале оценки диспепсии, значительно более выраженное в лечебной ветви *test and treat*. Также наблюдалось выраженное улучшение показателей качества жизни в обеих лечебных ветвях, однако с большим приростом в группе эрадикационной терапии. В 27% случаев лечебной ветви *test and treat* возникла необходимость в проведении ЭФГДС по причине сохранения симптомов диспепсии. Данное исследование поддерживает применение стратегии *test and treat* и с позиций клинической симптоматики, и в связи с тем, что у 73% пациентов удалось избежать эндоскопии, что не повлияло на клинические исходы.

По данным 6 исследований, у 3 больных обнаружена злокачественная опухоль при последующей эндоскопии в лечебной ветви *test and treat* и у 3 пациентов, рандомизированных на стратегию безотлагательной эндоскопии, без существенной задержки в постановке диагноза у пациентов в лечебной ветви *test and treat*.

Продолжение на стр. 16.

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Терапевтические подходы к лечению диспепсии

Продолжение. Начало на стр. 14.

В 5 исследованиях [18, 22, 24-26] проведен анализ эффективности затрат и во всех продемонстрировано значительное снижение общего числа эндоскопий в стратегии test and treat, и в одном исследовании [18] сообщается о большей экономической эффективности этой терапевтической стратегии. Период наблюдения в указанных исследованиях ограничивался 12 мес. В связи с этим остаются открытыми вопросы относительно сохранения отмеченного эффекта указанных стратегий на связанные с диспепсией расходы при длительном наблюдении.

Представляют интерес данные исследования Lassen и соавт. [28], в котором проводился анализ долгосрочного эффекта терапевтических подходов test and treat и безотлагательной эндоскопии у пациентов с диспепсией в первичном звене здравоохранения. В исследование включили 500 больных с диспепсией, рандомизированных на стратегию test and treat (n=250) или эндоскопию (n=250). Оценка симптомов, качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением проводилась через 3 мес, затем в среднем через 6,7 года. В течение указанного периода проводился анализ выполненных эндоскопий, антисекреторной терапии и количества визитов к врачу. Средний возраст обследованных больных составил 45 лет, у 28% получены положительные результаты тестирования на *H. pylori*. Клинические проявления заболевания в соответствии с дневниками пациентов между группами существенно не различались. В лечебной ветви test and treat выполнено меньше эндоскопий и реже применялись антисекреторные препараты в сравнении со стратегией безотлагательной эндоскопии. Авторы заключили, что у больных с диспепсией в лечебной ветви test and treat высокая эффективность терапии и меньшая частота эндоскопий и назначений кислотосупрессивных препаратов, отмеченная через 3 мес, сохранялись и при длительном наблюдении (более 6 лет), а рецидивы диспепсии были сопоставимы в обеих лечебных ветвях.

Стратегия test and treat или эмпирическая кислотосупрессивная терапия?

В 3 исследованиях [18, 29, 30] проведено сравнение стратегии test and treat с эмпирической кислотосупрессивной терапией в качестве начального этапа лечения у пациентов с диспепсией, однако преимуществ в пользу того или иного терапевтического подхода в отношении клинических симптомов не выявлено. Так, в исследовании Duggan и соавт. [18] через 12 мес наблюдения не обнаружено существенных различий по влиянию на симптомы диспепсии в лечебных ветвях test and treat и эмпирической кислотосупрессивной терапии.

В многоцентровое контролируемое исследование MRC-CUBE [29] включено 699 пациентов, обратившихся к врачам общей практики с болью в эпигастральной области, изжогой и без симптомов тревоги. Из них 356 больных были рандомизированы на эмпирическую терапию ингибиторами протонной помпы в течение 28 дней, остальные – на стратегию test and treat (тестирование на инфицированность *H. pylori* проведено 343 больным, из которых у 100 получен положительный результат). В группе test and treat эрадикационная терапия оказалась успешной в 78% случаев. Через 12 мес не было выявлено существенных различий в обеих лечебных ветвях ни по наличию симптомов диспепсии, ни по показателю затрат на один год

качественной жизни (QALY). Таким образом, обе стратегии оказались одинаково эффективными на начальном этапе ведения пациентов с диспепсией.

В рандомизированном клиническом исследовании [30] проведено сравнение эффективности трех стратегий терапии у больных с диспепсией: стартового лечения ингибиторами протонной помпы, тестирования на *H. pylori* и эрадикационной терапии и приема ингибиторов протонной помпы после определения *H. pylori*. Распространенность хеликобактерной инфекции составила 24%. Через 1 год оценка гастроинтестинальных симптомов и показателей качества жизни улучшились достоверно и эквивалентно ($p < 0,001$), но без существенных различий между применяемыми лечебными ветвями. К концу исследования среднее количество эндоскопий оказалось большим в группе стартовой терапии ингибиторами протонной помпы по сравнению с другими лечебными ветвями. У пациентов с *H. pylori*-положительным результатом проведение эрадикационной терапии сопровождалось увеличением количества дней без диспепсических симптомов ($p < 0,001$), уменьшением применяемых антисекреторных препаратов ($p < 0,01$) и большей удовлетворенностью пациентов лечением ($p < 0,001$), чем у больных с *H. pylori*-отрицательным результатом. Таким образом, стратегия test and treat сопровождалась подобным улучшением клинических проявлений, но с меньшим количеством эндоскопических исследований и более низкими общими затратами в течение 12-месячного наблюдения по сравнению со стартовой терапией ингибиторами протонной помпы.

В другом [18] исследовании продемонстрировано, что стратегия test and treat является наиболее экономически эффективной, поскольку позволяет снизить необходимость в проведении последующих эндоскопических исследований. Вместе с тем эмпирическая терапия привела к уменьшению первоначальных затрат, но к увеличению в последующем числа эндоскопий; при этом у 4 пациентов, рандомизированных на стратегию test and treat, обнаружены злокачественные опухоли ЖКТ.

Данные метаанализов

В связи с противоречивыми и неполными данными рандомизированных клинических исследований оставалась неопределенной более эффективная стратегия в отношении клинических симптомов и рентабельности. Этой проблеме были посвящены два метаанализа [31, 32], в которых проводилось сравнение стратегии быстрой эндоскопии с test and treat и терапевтического подхода test and treat с эмпирической кислотосупрессивной терапией.

В первый метаанализ [31] вошло 5 рандомизированных проспективных исследований, посвященных сравнению показателя цена/эффективность при использовании двух стратегий ведения молодых пациентов с диспепсией: безотлагательной эндоскопии с test and treat *H. pylori*. Среди 1924 больных с симптомами диспепсии, но без признаков малигнизации или острых симптомов (средний возраст 40 лет), 946 подвергались ЭФГДС и 978 пациентов лечились в зависимости от результатов дыхательного уреазного теста или серологического тестирования на *H. pylori* (средний возраст 41 год). Затраты на лечение рассчитывались исходя из стоимости процедур, лекарств и визитов к врачу, существующих в США (в частности, ЭФГДС оценивалась в 450, а дыхательный уреазный тест – 80 долларов США).

При объединении данных было установлено, что стратегия быстрой эндоскопии имела небольшие, но статистически значимые преимущества в отношении клинических признаков диспепсии. Так, относительный риск сохранения диспепсических симптомов через 12 мес после терапии был немногим ниже в группе инвазивного подхода в сравнении с терапевтическим подходом test and treat – 0,95 (при 95% ДИ 0,92-0,99). Однако при применении подхода test and treat затраты на 1 пациента были на 389 долларов США (95% ДИ 275-502 доллара США) меньше, чем при использовании стратегии безотлагательной эндоскопии, в основном за счет разницы в затратах на исследования (318 долларов США). Таким образом, безотлагательная эндоскопия имеет небольшое преимущество в плане лечения диспепсии, но обходится дороже, чем терапевтический подход test and treat, и является нерентабельной стратегией для начального этапа терапии диспепсии.

Во втором метаанализе [32] были объединены данные 3 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалась стратегия test and treat с эмпирической кислотосупрессивной терапией, с участием 1547 больных. За последующие 12 мес наблюдения не было обнаружено существенных различий между терапевтическими подходами ни по влиянию на клиническую симптоматику, ни по затратам на лечение, хотя отмечалась тенденция к снижению стоимости стратегии test and treat, что в большинстве случаев стало результатом сокращения периода наблюдения.

Таким образом, продемонстрировано, что безотлагательная эндоскопия верхнего отдела ЖКТ является экономически затратной как начальная стратегия при необследованной диспепсии. Вместе с тем остается неясным, какой из двух стратегий – test and treat или эмпирической кислотосупрессивной терапии – отдавать предпочтение в качестве терапии первой линии. Кроме того, требует уточнения, влияет ли тип кислотосупрессивной терапии на успех лечения и экономическую эффективность при необследованной диспепсии.

Заключение

Данные исследований свидетельствуют о том, что начальный этап терапии у пациентов с диспепсией остается крайне важной проблемой. При наличии у больных с диспепсией симптомов тревоги, указывающих на возможность выявления серьезных причин, таких как язвенная болезнь, рак желудка/пищевода и другой патологии ЖКТ, рекомендуется проведение безотлагательной эндоскопии. Пациентам в возрасте старше порогового возраста (в зависимости от заболеваемости злокачественной патологией в популяции и возможностей здравоохранения страны) с впервые возникшей диспепсией требуется проведение эндоскопии в связи с высокой распространенностью у лиц данного возраста рака желудка. У молодых пациентов с диспепсией без симптомов тревоги с точки зрения экономической эффективности применяются две терапевтические стратегии test and treat и эмпирическая кислотосупрессивная терапия, которые подобны в отношении клинических симптомов и стоимости. В регионах с низкой (менее 20-30%) распространенностью инфекции *H. pylori* пациентам с диспепсией моложе 50 лет без симптомов тревоги рекомендуется эмпирическая кислотосупрессивная терапия. При более высокой распространенности хеликобактерной инфекции рекомендуется стратегия test and treat, так как такой подход может также снизить уровень заболеваемости раком желудка в последующем.

Литература

1. Talley N.J., Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 100. - P. 2324-2337.

2. Harmon R.C.; Peura D.A. Evaluation and Management of Dyspepsia // *Ther Adv Gastroenterol.* - 2010. - 3(2):87-98.
 3. Bures J., Корасова М., Koupil I. et al.; European Society for Primary Care Gastroenterology. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic // *Helicobacter.* - 2006. - Vol. 11. - P. 56-65.
 4. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol. 130. - P. 1466-1479.
 5. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* - 1992. - Vol. 102(4 Pt 1). - P. 1259-1268.
 6. National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. - 2004.
 7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. - М., 2000. - С. 1-7.
 8. Gillen D., McColl K.E.L. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? // *Am J Gastroenterol.* - 1999. - Vol. 94. - P. 75-79.
 9. Talley N.J. Dyspepsia: management guidelines for the millennium // *Gut.* - 2002. - Vol. 50. - P. 72-78.
 10. Vakil N., Moayyedi P., Fennerty M.B., Talley N.J. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: Systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol. 131. - P. 390-401.
 11. Lucock M.P., Morley S., White C., Peake M.D. Responses of consecutive patients to reassurance after gastroscopy: Results of self administered questionnaire survey // *BMJ.* - 1997. - Vol. 315. - P. 572-575.
 12. Thomson A.B.R., Barkun A.N., Armstrong D. et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2003. - Vol. 17. - P. 1481-1491.
 13. Johnsen R., Bernersen B., Straume B. et al. Prevalence of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia // *BMJ.* - 1991. - Vol. 302. - P. 749-752.
 14. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. - 1994. - Vol. 61. - P. 1-241.
 15. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease // *JAMA.* - 1994. - Vol. 272. - P. 65-69.
 16. Patel P., Mendall M.A., Khulusi S. et al. Prospective screening of dyspeptic patients by Helicobacter pylori serology. - Lancet. - 1995. - Vol. 346. - P. 1315-1318.
 17. Delaney B.C., Wilson S., Roalfe A. et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori testing and endoscopy for dyspepsia in primary care // *BMJ.* - 2001. - Vol. 322. - P. 898-901.
 18. Duggan A.E., Elliott C.A., Miller P. et al. Clinical trial: A randomized trial of endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2009. - Vol. 29. - P. 55-68.
 19. Bytzer P., Hansen J.M., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Empirical H2 blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia // *Lancet.* - 1994. - Vol. 343. - P. 811-816.
 20. Delaney B.C., Wilson S., Roalfe A. et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: A randomised controlled trial in primary care // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 1965-1969.
 21. Laheij R.J.F., Severens J.L., Lisdonk E.H. et al. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis // *Aliment Pharmacol Ther.* - 1998. - Vol. 12. - P. 1249-1256.
 22. Thijs J.C., Arents N.L.A., van Zwet A.A. et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing test and treat with prompt endoscopy // *Arch Intern Med.* - 2003. - Vol. 163. - P. 1606-1612.
 23. Heaney A., Collins J.S.A., Watson R.G.P. et al. A prospective randomised trial of a test and treat policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic // *Gut.* - 1999. - Vol. 45. - P. 186-190.
 24. Lassen A.T., Pedersen F.M., Bytzer P. et al. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: A randomised trial // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 455-460.
 25. McColl K.E., Murray L.S., Gillen D. et al. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H. pylori testing alone in the management of dyspepsia // *BMJ.* - 2002. - Vol. 324. - P. 999-1002.
 26. Mahadeva S., Chia Y.-C., Vinothini A. et al. Cost-effectiveness of and satisfaction with a Helicobacter pylori «test and treat» strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia // *Gut.* - 2008. - Vol. 57. - P. 1214-1220.
 27. Lewin van den Broek N.T., Numans M.E., Buskens E. et al. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: Relationships between symptom subgroups and strategy outcome // *Br J Gen Pract.* - 2001. - Vol. 51. - P. 619-624.
 28. Lassen A.T., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow-up of a randomised controlled trial // *Gut.* - 2004. - Vol. 53. - P. 1758-1763.
 29. Delaney B.C., Qume M., Moayyedi P. et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: Multi-centre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial) // *BMJ.* - 2008. - Vol. 336. - P. 651-654.
 30. Jarbol D.E., Kragstrup J., Stovring H. et al. Proton pump inhibitor or testing for Helicobacter pylori as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial // *Am J Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 1200-1208.
 31. Ford A.C., Qume M., Moayyedi P. et al. Helicobacter pylori «test and treat» or endoscopy for managing dyspepsia? An individual patient data meta-analysis // *Gastroenterology.* - 2005. - Vol. 128. - P. 1838-1844.
 32. Ford A.C., Moayyedi P., Jarbol D.E. et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori «test and treat» compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28. - P. 534-544.