



Газета "Новини медицини та фармації" Гастроентерологія (429) 2012 (тематический номер)

Функциональная диспепсия. Какая тактика ведения больного предпочтительнее?

Автори: Е.Ю. Губская, профессор, д. мед. н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Рубрики: Гастроентерологія

Розділи: Довідник фахівця

Резюме

В статье описаны как наиболее распространенные патогенетические механизмы возникновения функциональной диспепсии, так и наименее изученные. Автор подробно рассматривает причины формирования каждого подтипа функциональной диспепсии. Особое внимание уделено коррекции возникших нарушений в соответствии с принципами современной мировой медицины. Приводятся данные о высокой эффективности ингибиторов протонной помпы (рабепразол) при эпигастральном болевом синдроме.

Ключові слова

функциональная диспепсия, эпигастральный болевой синдром, ингибитор протонной помпы, рабепразол.



Первоначально синдром диспепсии определялся как ощущение боли или дискомфорта в эпигастральной области, связанное или не связанное с приемом пищи, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение, тошнота, рвота, отрыжка, изжога или срыгивание продолжительностью более 3 месяцев. За последнее десятилетие определение диспепсии претерпело изменения, в результате чего, в соответствии с рекомендациями согласительного совещания международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочнокишечного тракта (Римские критерии II, III), синдром диспепсии определен как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение), локализованное в подложечной области ближе к срединной линии, с детальным описанием каждого из симптомов.

Жалобы на диспептические проявления встречаются в популяции повсеместно [1, 2]. Распространенность диспепсии среди жителей развитых стран в среднем составляет 25 %, колеблясь от 4 до 41 % (по данным популяционных исследований, проведенных в США, — 29 %) [3, 4]. В структуре больных женщин существенно больше, чем мужчин (24,4 и 16,6 % соответственно) [5]. Существует зависимость количества жалоб диспептического характера от возраста: распространенность симптомов выше с возрастом. Например, в исследовании Piessevaux с соавт., 2009, выявлено, что распространенность диспепсии с возрастом увеличивается и составляет 7,7 % в 15–17 лет; 17,6 % — в 18–24 года; 18,3 % — в 25–34 года; 19,7 % — в 35–44 года; 22,8 % — к 45–54 годам, 23,7 % — в 55–64 года, 24,4 % — к 65 годам жизни ($q = 0,084$; $p < 0,0005$). Влияния других демографических факторов на частоту возникновения и распространенность диспепсии установлено не было [6]. Поэтому наличие жалоб диспептического характера становится причиной частых, в том числе повторных, обращений за медицинской помощью, что ложится финансовым бременем на органы здравоохранения всех стран. Так, социоэкономические расходы и затраты на медицинское

обслуживание и обеспечение медикаментами, необходимыми для коррекции симптоматики диспепсии, в Швеции ежегодно составляют 63 доллара на одного взрослого человека [8, 9]. Диспепсия является одной из наиболее частых причин невыходов на работу или учебу: Piessevaux с соавт. подсчитали, что 12,4 % лиц с диспептическими жалобами в течение года регулярно отсутствовали на работе [8].

Говоря о синдроме диспепсии, важно отметить, что он как отражает наличие органических заболеваний, протекающих с упомянутой симптоматикой (органическая диспепсия), так и может быть проявлением функциональной диспепсии (ФД) как самостоятельного заболевания. Органическая диспепсия сопровождается целым рядом заболеваний желудочнокишечного тракта и внекишечных расстройств: хронический гастрит, пептическую язву, рак желудка; повреждение слизистой оболочки пищеварительного канала приемом медикаментов (в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов), метаболические нарушения и т.д.

Функциональная диспепсия — это самостоятельное заболевание, отражающее наличие функциональных расстройств со стороны гастродуоденальной зоны, при которых синдром диспепсии существует вне органических, системных или метаболических заболеваний, ответственных за имеющиеся жалобы (диагноз исключения). Являясь, таким образом, классическим функциональным расстройством и в действительности не представляя угрозы для жизни и здоровья пациентов, ФД, тем не менее, существенно снижает качество жизни больных, делая его сопоставимым с таковым у лиц, страдающих бронхиальной астмой или воспалительными заболеваниями кишечника [9, 10]. Поэтому в ведении лиц, впервые обратившихся с жалобами на диспепсию (так называемая неисследованная диспепсия), очень важен протокольный отбор пациентов, имеющих тревожные симптомы (анемия, потеря массы тела, дисфагия, одинофагия, повторная рвота, лихорадка, предшествующий язвенный анамнез и т.д.), для детального, включая инструментальные методы, обследования. Такому же стандартному обследованию с обязательным выполнением верхней эндоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и лабораторных анализов помимо больных с тревожными симптомами должны подвергаться и лица старше 50 лет для исключения серьезной органической патологии [13]. В соответствии с критериями Римского консенсуса III, ФД представлена двумя клиническими формами (подтипами) — постпрандиальным дистресссиндромом (ПДС) и эпигастральным болевым синдромом (ЭБС) [11]. ПДС включает диспептические проявления (ощущение переполнения после еды, тяжесть в эпигастрии, раннее насыщение), индуцированные приемом пищи. ЭБС представлен преимущественно эпигастральной болью (синдром эпигастральной боли). Такая категоричность клинической классификации вариантов течения ФД базируется не только на наиболее частой симптоматике, но и на объясняющих ее патофизиологических механизмах возникновения расстройства.

Основными механизмами формирования клинических проявлений ФД являются: замедленное опорожнение желудка, ослабление его аккомодации, гиперчувствительность стенок к растяжению, изменение моторики желудка и тонкой кишки, дисфункция центральной и энтеральной нервной системы и наличие инфекции *Helicobacter pylori*. Скорость опорожнения желудка снижена примерно у 40 % пациентов с диспепсией [16]. Этим фактором самим по себе или в комбинации с нарушением желудочной аккомодации («жесткое дно») обусловлено ощущение постпрандиальной тяжести в эпигастрии при ЭБС [17]. Данные патофизиологические нарушения длительное время представлялись исследователям настолько значимыми, что на определенном историческом этапе изучения ФД появился соблазн принять их в качестве основной гипотезы возникновения расстройства [19, 20]. В качестве другой гипотезы патогенеза ФД рассматривалась роль гиперчувствительности двенадцатиперстной кишки (ДПК) к растяжению ее стенок в комбинации с ослаблением дуоденогастрального рефлекса [21].

Следующим направлением поиска факторов формирования ФД было изучение причин выявленных в группе больных ФД с ЭБС структурных изменений слизистой оболочки ДПК (эозинофильная инфильтрация с явлениями дегрануляции), что позволяло ученым делать выводы о наличии связи верхней абдоминальной боли с вышеуказанными изменениями [22]. Как и прочие функциональные расстройства пищеварительного канала, висцеральная гиперчувствительность также играет немаловажную (в 40 % случаев ФД) роль [23].

Выше представлены основные, наиболее изученные и понятные механизмы и причины формирования ФД, описываемые в литературе. Интересно рассмотреть другие, реже упоминаемые и менее изученные факторы. К ним относится связь возникновения ФД с перенесенными инфекциями. Например, *Salmonella gastroenteritis* — известный этиологический фактор синдрома раздраженной кишки, также является и причиной верхнеабдоминальной диспепсии [24]. В однолетнем наблюдении за лицами, перенесшими острый сальмонеллезный гастроэнтерит, приблизительно у одного из семи наблюдаемых длительно сохранялись симптомы диспепсии [24]. В другом исследовании доказана связь длительной симптоматики ФД с перенесенным лямблиозом [25]. Не менее важной, однако зачастую игнорируемой клиницистами причиной ФД является пищевая непереносимость, а именно возникновение диспептических жалоб у отдельных лиц в ответ на употребление тех или иных продуктов питания. К сожалению, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество исследований, посвященных изучению взаимосвязи ФД с характером, особенностями питания и пищевой непереносимостью [26, 27], поэтому приведем ссылки лишь на некоторые работы. Особенности питания лиц с ФД исследовались в работах Carvalho с соавт., 2009; Pilichiewicz с соавт., 2009, которые выявили, что пациенты, страдающие ФД, употребляют пищу достоверно реже остальных; их рацион содержит

меньше жиров, следовательно, он менее калориен, чем рацион здоровых людей. Авторами был сделан вывод о том, что ощущение переполнения после еды и вздутие живота напрямую связаны с количеством употребляемых жиров и обратно пропорциональны количеству углеводов [27].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что механизмов и причин формирования ФД на самом деле значительно больше, чем два основных. Однако в реальной жизни именно они, как и объясняемые ими клинические формы ФД (ЭБС и ПДС), диктуют врачам, что назначать. Остановимся подробнее на основных стратегиях.

ЭБС как проявление ФД является отражением кислотозависимого компонента ее патогенеза. Поэтому при ведении пациентов с ФД, как и лиц с кислотозависимыми заболеваниями, ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают ведущее место по сравнению с другими группами лекарственных препаратов, доказав свои неоспоримые преимущества в коррекции диспептических проявлений. Эмпирическая кислотоснижающая терапия самостоятельно или в сочетании с эрадикацией *H.pylori* инфекции уже стала стандартной для лиц с неисследованной диспепсией [36]. Применение ИПП при ведении лиц с диспепсией неуклонно возрастает во многих областях современной медицины: кардиологии, ревматологии, хирургии и т.д. Например, в Дании количество назначений ИПП в период с 1993 по 2007 г. возросло в семь раз. В 2006 году приблизительно 7 % датского населения были пролечены ИПП, причем в структуре назначений (до 70 % всех назначений) преобладали рекомендации семейных врачей, которые приписывали ИПП на длительное время [37]. Одним из факторов, объясняющих доверие к ИПП (в особенности к коротким курсам), является высокая диагностическая ценность тестового приема ИПП в плане выявления пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. В США, Великобритании и Канаде терапия ИПП в ведении пациентов с диспепсией принята альтернативной [39]. Подобное общественное признание ИПП обусловлено неоднократно доказанными в крупных исследованиях преимуществами последних над плацебо и блокаторами H₂рецепторов. При этом, несмотря на то, что H₂антагонисты оказывают известное положительное влияние на симптоматику ФД, более высокий эффект от назначения ИПП обусловил вытеснение предшественников и стал основанием для отказа от планирования дальнейших сравнительных клинических испытаний в данном направлении [39, 40]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали более высокий эффект ИПП по сравнению с плацебо у лиц с эпигастральной болью или жжением [2, 41, 42]. В исследовании CADETHN изучались различные режимы ведения *H.pylori* негативных пациентов с ФД (n = 512), принимавших омепразол, ранитидин, цизаприд и плацебо в течение 4 недель. В результате анализа был получен достоверно более высокий эффект от назначения омепразола (31 %) по сравнению с ранитидином (21 %), цизапридом (13 %) и плацебо (14 %). В систематическом обзоре, проведенном Moayyedi с соавт. по результатам шести клинических исследований, установлена более высокая эффективность ИПП по сравнению с плацебо (33 против 23 %). При этом зависимости и выраженности клинического эффекта от различных режимов приема и/или дозировок препаратов доказано не было [36]. В регионах с низкой инфицированностью *H.pylori* прием ИПП признан наиболее экономически выгодной стратегией у тридцатилетних пациентов с диспепсией, а для лиц с диспепсией в возрасте 60 лет, инфицированных *H.pylori*, наиболее выгодной оказалась стратегия test and treat [43]. В этом обзоре не уделялось отдельного внимания подходам к ведению лиц, инфицированных *H.pylori*, однако отметим, что неоднократно описанный подход test and treat снижает количество эндоскопических процедур и является экономически выгодным в регионах, где инфицированность *H.pylori* остается высокой (несомненно, Украина относится к таковым) [46].

Таким образом, ИПП высокоэффективны при лечении ФД, протекающей с преобладанием эпигастральной боли (язвенноподобный вариант диспепсии). Существуют ли предикторы положительного ответа на назначение ИПП? Можно ли прогнозировать эффективность ИПП у лиц с ФД в определенных клинических ситуациях? На эти вопросы имеются обоснованные ответы. В исследовании, проведенном K.A. Gwee, J.E. Hwang et al., 2008, изучались предикторы положительного ответа на назначение ИПП у больных с диспепсией без тревожных симптомов. Там же была сделана попытка установить, как можно, прогнозируя исходы терапии, снизить потенциальные затраты на лечение. Особенно авторов интересовали простые и доступные врачам всех специальностей, включая семейных врачей, параметры оценки эффективности ИПП [44]. Для этого были проанализированы восемь основных симптомов диспепсии: эпигастральная боль, жжение, отрыжка кислым, ощущение переполнения, вздутие, раннее насыщение после еды, тошнота или рвота. «Отличным» считался результат лечения, при котором выраженность клинической симптоматики в ответ на назначение снижалась до 0–1 баллов. «Слабым» результатом лечения считался ответ на прием ИПП, при котором диспептические жалобы снижались менее чем на 50 %. В качестве предикторов положительного ответа на лечение анализировались пол, возраст, жалобы, общее количество симптомов у каждого конкретного больного, а также тревожность, депрессия и наличие сопутствующего синдрома раздраженной кишки (СРК). Бивариантный анализ показал, что достоверными предикторами активного ответа на назначение ИПП у больных с ФД следует считать мужской пол и наличие не более двух диспептических симптомов. Предикторами слабого ответа на назначение ИПП были: вздутие, наличие более двух конкурентных симптомов ФД, а также тревожность и наличие проявлений СРК. Выявлено, что вздутие само по себе является независимым, достоверным предиктором слабого ответа на прием ИПП при ФД [44]. Таким образом, при выборе тактики ведения больных с сочетанными функциональными расстройствами целесообразно учитывать представленные выше данные.

Относительно выбора ИПП для купирования симптомов ФД следует сказать, что все препараты оказывают выраженный кислотоснижающий эффект, а значит, высокоэффективны в ее лечении. Не вызывает сомнений и эффективность в лечении ФД рабепразола — известного и широко назначаемого ИПП (Геердин). Так, в открытом исследовании F. MundoGallardo, L. De MezervilleCantillo, 2000, изучалась эффективность рабепразола в разовой дозе 20 мг у 189 лиц с ФД. Стойкий положительный эффект с минимальным количеством побочных реакций (8 %) после 4недельного курса лечения был получен в 86 % случаев. Полученный эффект сохранялся далее на протяжении последующих четырех недель после отмены препарата [47].

Для коррекции симптоматики ФД, доминирующим проявлением которой является ПДС, традиционно применяются прокинетики. Одним из относительно новых для нашей страны прокинетиков является итоприда гидрохлорид (Праймер). Эффективность итоприда в коррекции симптоматики ФД доказана во многих исследованиях. Статистически достоверное уменьшение проявлений болевого и диспептического синдрома и удовлетворение больных результатами лечения установлено G. Holtmann, N.J. Talley, 2006, причем наибольший эффект зарегистрирован при приеме итоприда в дозах 100 и 200 мг [49]. К.Т. Shenoy, A. Veenasree et al., 2003, выявили высокую эффективность итоприда у 73 % больных, которые принимали препарат на протяжении 2 недель [50]. Высокая эффективность итоприда и профиль безопасности у больных с ФД отмечены в исследовании N.J. Talley, J. Tack, 2009 [51].

Можно ли ожидать усиления эффекта в лечении больных ФД при комбинировании ИПП с прокинетиком? На этот вопрос попытались ответить индийские ученые, исследовавшие эффективность комбинации рабепразола с итопридом в открытом проспективном исследовании (Ghosh A., Halder S., 2008), оценившем последнюю как хорошую или отличную у 93 % обследованных [52]. Кроме того, рабепразол сам по себе способен оказывать действие на проявления ПДС при ФД. Так, в пилотном исследовании, проведенном A.B. Grudell, M. Camilleri et al., 2006, изучалось влияние рабепразола и плацебо на постпрандиальный желудочный объем, скорость опорожнения и симптоматику у здоровых субъектов. На фоне применения рабепразола выявлена граница повышения желудочного объема по сравнению с плацебо, а клинически — совокупное снижение постпрандиальной симптоматики, в первую очередь ощущения переполнения в желудке через 30 мин после еды [48]. Подобные особенности рабепразола позволяют использовать его для коррекции не только ЭБС, но и ПДС у больных с ФД.

Таким образом, в лечении ФД ИПП и прокинетики занимают ведущее место, их назначают при соблюдении всех вышеизложенных условий в качестве эмпирической терапии, в том числе и в практике семейных врачей. Однако разнообразие проявлений ФД, обусловленное более чем двумя основными патофизиологическими механизмами ее формирования, не всегда позволяет получать наилучшие, прогнозируемо положительные результаты на практике [14, 15]. Кроме того, само по себе ведение больных с функциональными расстройствами всегда связано для врачей с определенными трудностями, так как их клинические проявления варьируют во времени, имеют определенную цикличность, часто накладываясь и перекрывая друг друга, что требует значительно большего арсенала лекарств и терапевтических стратегий. Поэтому в комплексной терапии ФД используются и другие лекарственные препараты и терапевтические режимы, включая психотерапию и психофармакокоррекцию. Вселяют надежду разработки новых лекарств, влияющих на гладкую мускулатуру, восстанавливающих двигательную активность желудка и способствующих высвобождению кишечных нейротрансмиттеров.

Список літератури

1. Locke // Baillière's Clinical Gastroenterology. — 1998. — Vol. 12. — P. 432441.
2. Talley N.J., Vakil N., Moayyedi P. AGA Technical review on the evaluation of dyspepsia // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 1756780.
3. ElSerag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 643654.
4. Shaib Y., ElSerag H.B. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99(11). — P. 22102216.
5. Welén K., Faresjö A., Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a casecontrol study in primary care // Gend. Med. — 2008. — 5(1). — P. 6273.
6. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterol. Motil. — 2009. — Vol. 21(4). — P. 378388.
7. Quartero A.O., Numans M.E., Post M.W. et al. Oneyear prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, Helicobacter pylori and GP management // Eur. J. Gastroenterol. & Hepatol. — 2002. — Vol. 14. — P. 5560.

8. Agreus L., Borgquist L. The cost of gastroesophageal reflux disease in Sweden // *Pharmacoeconomics*. — 2002. — Vol. 20. — P. 347355.
9. Lix L.M., Graff L.A., Walker J.R., Clara I. et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2008. — Vol. 14(11). — P. 15751584.
10. Sundberg R., Palmqvist M., Tunsäter A., Torén K. Healthrelated quality of life in young adults with asthma // *Respir. Med.* — 2009. — Vol. 103(10). — P. 15801585.
11. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 14661479.
12. Chiba N. Treat the patients' main dyspepsia complaint, not the ROME criteria // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 10591062.
13. Delaney B.C., Moayyedi P., Forman D. Initial management strategies for dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — CD001961.
14. Bytzer P., Hansen J.M., Rune S. et al. Identifying responders to acid suppression in dyspepsia using a random starting day trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 14851494.
15. Madsen L.G., Bytzer P. Reproducibility of a symptom response to omeprazole therapy in functional dyspepsia evaluated by a randomstartinfday trial design // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 365372.
16. Quatero A.O., de Wir N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solidphase gastric emptying in functional dyspepsia: a metaanalysis // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 20282033.
17. Stranghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110. — P. 10361042.
18. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 13461352.
19. Kim D.Y., DelgadoAros S., Camillieri M. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 30993105.
20. Troncon L.E., Bennett R.J., Ahluwalia N.K., Thompson D.G. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 327332.
21. Holtmann G., Goebell H., Talley J. Impaired small intestinal peristaltic reflexes and sensory thresholds are independent functional disturbances in patients with chronic unexplained dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 485491.
22. Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al. Nonulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic populationbased casecontrol studt // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 11751183.
23. Vandenberg J., Dupont P., Van Ol et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distension in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 16841693.
24. Mearin F., PérezOliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: oneyear followup cohort study // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129(1). — P. 98104.
25. Hanevik K., Dizdar V., Langeland N., Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 927.
26. Carvalho R.V., Lorena S.L., Almeida J.R., Mesquita M.A. Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55(1). — P. 6065.
27. Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Holtmann G.J. et al. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7(3). — P. 317322.
28. Enck P., Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17. — P. 325331.
29. Musial F., Klosterhalfen S., Enck P. Placebo responses in patientes with gastrointestinal disorders // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 34253429.
30. Bernstein C.N. The placebo offers for gastroenterology: tool or torment // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 13021308.
31. Talley N.J., Silverstein M.D., Agreus L. et al AGA technical review: evaluation of dyspepsia // *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 582595.
32. Tytgat G., Hangin A.P., Malgertheiner P. et al. Decisionmaking in dyspepsia: controversies in primary and secondary care // *Eur. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11 — P. 223230.
33. Spiegel B.M., Vakil N.B., Ofman J.J. Dyspepsia management in primary care: a design analysis of competing strategies // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 12701285.
34. 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: a multicentre randomized controlled trial (MRCCUBE trial) // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336. — P. 651654.

35. Ford A.C., Moayyedi P., Jarbol D.E. et al. Metaanalysis Helicobacter pylori test and treat compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 534544.
 36. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 13291337.
 37. Danish Medicine Agency. Medicinal Product Statistics in Denmark. www.laegemiddelstyrelsen.dk
 38. Hungin A.P., Rubin G.P. O'Flanagan H. Longterm prescribing of protonpump inhibitors in general practice // *Br. J. Gen. Pract.* — 1999. — Vol. 49. — P. 451453.
 39. Vakil N. Proton pump inhibitors for dyspepsia // *Dig. Dis.* — 2008. — Vol. 26(3). — P. 215217.
 40. Veldhuyzen Van Zanten S.J., Chiba N., Armstrong D. et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride or placebo in helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADETHN study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 14771488.
 41. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for nonulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — CD001960.
 42. Talley N.J., Vakil N., Lairitsen K. et al. Randomizedcontrolled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1week trial of acid suppression predicts symptom response? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 673682.
 43. Barton P.M., Moayyedi P., Talley N.J. et al. A secondorder simulation model of the costeffectiveness of managing dyspepsia in the United States // *Med. Decis. Making.* — 2008. — Vol. 28. — P. 4455.
 44. Gwee K.A., Hwang J.E.H., Ho K.Yu. Inpractice predictors of response to proton pump inhibitor therapy in primary care patients wit dyspepsia in an Asial population // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42(2). — P. 134138.
 45. Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 3(3). — P. 145164.
 46. Jarbol D.E., Kragstrup J., Stoving H. et al. Proton pump inhibitor or testing for Helicobacter pylori as the first step for patients presenting with dyspepsia? A clasterrandomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 21002015.
 47. MundoGallardo F., De MezervilleCantillo L., BurgosQuiroz H., Izquierdo E., ChangMayorga J., Azteguieta L., PassarrelliSandhoff L.F. Latin American openlabel study with rabeprazole in patients with functional dyspepsia. Mexican Rabeprazole Investigators Group // *Adv. Ther.* — 2000.
 48. Grudell A.B., Camilleri M., Burton D.D., Stephens D.A. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006 Oct 1. — Vol. 24(7). — P. 10371043.
 49. Holtmann G. A placebocontrolled trial of itopride in functional dyspepsia / G. Holtmann, N.J. Talley, T. Liebrechts et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354. — P. 83240.
 50. Shenoy K.T. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with nonulcer dyspepsia / K.T. Shenoy, A. Veenasree, K.B. Leena // *J. Indian Med. Assoc.* — 2003. — № 101(6). — P. 387388.
 51. Talley N.J. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled trials / N.J. Talley, J. Tack, T. Ptak et al. // *Gut.* — 2008. — № 57. — P. 740746.
 52. Ghosh A., Halder S., Mandal S., Mandal A., Basu M., Dabholkar P. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia // *J. Indian Med. Assoc.* — 2008 Nov. — 106(11). — P. 752754
-