

Фитофармацевтический препарат Иберогаст в лечении пациентов с функциональной диспепсией

Результаты многоцентрового плацебо контролируемого двойного слепого исследования

Клиническая картина функциональной диспепсии (ФД) характеризуется появлением комплекса разнообразных симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диагноз ФД устанавливается при получении отрицательных результатов гастроинтестинальной эндоскопии верхнего отдела ЖКТ и исключении другой патологии с помощью стандартных диагностических процедур.

➔ По данным ряда исследований, ФД страдает 15-20% населения. Несмотря на хроническое течение, ФД не сопряжена с высоким риском развития серьезных осложнений, однако значительно снижает качество жизни пациентов и связана с высокими социально-экономическими затратами.

Из-за разнообразия симптомов заболевания и отсутствия единой мишени для терапевтического воздействия функциональные заболевания остаются актуальной проблемой. Доступное в настоящее время лечение направлено на основные предполагаемые механизмы развития ФД, в том числе на гиперчувствительность к кислоте, нарушение опорожнения желудка и снижение порога чувствительности стенки желудка к растяжению (висцеральную гиперсенситивность). В клинической практике в качестве медикаментозной терапии обычно используют ингибиторы секреции кислоты, среди которых наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), менее действенными — прокинетики. Применяются также лечение, направленное на эрадикацию *H. pylori*; антидепрессанты и психотерапия.

Недавно для лечения ФД и других функциональных расстройств был утвержден растительный препарат Иберогаст. В его состав входят экстракты трав, в т. ч. *Iberis amara* (иберийки горькой), обладающей выраженным действием на моторику кишечника, что

подтверждается результатами экспериментальных фармакологических исследований на животных. Показано, что Иберогаст оказывает влияние на моторику желудка и висцеральную гиперсенситивность. Кроме того, препарат угнетает секрецию кислоты, обладает противовоспалительным, антиоксидантным эффектами, а также гастропротекторными свойствами.

Целью данного 8-недельного клинического исследования было оценить эффективность и переносимость Иберогаста по сравнению с таковыми плацебо у пациентов с ФД.

Материалы и методы

Пациенты

После 7-дневного вводного периода в общей сложности 315 амбулаторных пациентов в возрасте 18-80 лет с диагнозом ФД, установленным в соответствии с Римскими критериями II, случайным образом были распределены в одну из 2 групп терапии — Иберогастом или плацебо. В качестве исследователей в данном многоцентровом плацебо контролируемом двойном слепом исследовании участвовали 39 гастроэнтерологов как частной, так и клинической практики, терапевтов, интернистов и врачей общей практики. Возглавили исследование специалисты медицинского факультета Центра внутренней медицины Магдебургского университета им. О. фон Герике.

Основным критерием для включения в исследование было наличие как минимум 3 характерных для ФД симптомов умеренной степени тяжести по шкале GIS (Gastrointestinal Symptom score). В течение как минимум 12 нед до начального обследования пациент должен был ощущать боль или дискомфорт в эпигастриальной области постоянно или периодически. Результаты эзофагогастродуоденоскопии и других стандартных методов обследования не должны указывать на наличие у пациента какого-либо клинически значимого органического заболевания. У пациентов не происходило облегчения симптомов диспепсии вследствие дефекации или при изменении частоты либо формы стула, что является клиническим признаком синдрома раздраженного кишечника (СРК).

У всех пациентов определяли наличие инфекции *H. pylori*. Участники с хеликобактерной инфекцией из испытания не исключались.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) Международного комитета по гармонизации (ICH), пересмотренной версией Хельсинской декларации и руководящими принципами, принятыми местными и национальными регуляторными органами (SOP), и было одобрено Комитетом по этике Магдебургского университета им. О. фон Герике.

Дизайн исследования

После начального обследования пациентам в течение 7 дней (± 2 дня) запрещался прием препаратов с потенциально возможным влиянием на ЖКТ («период вымывания»). В исследование включали лиц, у которых

после вводного периода были выявлены по крайней мере 3 симптома умеренной степени тяжести или выше по шкале GIS. Таких пациентов рандомизировали в группу терапии Иберогастом или плацебо. В течение последующих 8 нед пациенты ежедневно получали Иберогаст по 20 капель 3 р/сут или плацебо; в течение этого периода запрещался прием каких-либо других препаратов, облегчающих симптомы заболевания. Дозировка препарата соответствовала рекомендациям, содержащимся в информации на упаковке препарата. Контрольные обследования пациентов проводились через 14, 28 и 56 дней терапии. Следующие 6 мес составляли период наблюдения, в течение которого разрешался прием других препаратов, облегчающих симптомы ФД. В таблице представлен состав исследуемого препарата.

Исследуемые величины: первичные и вторичные переменные

Основной целевой переменной в исследовании служило доказательство превосходства Иберогаста над плацебо в лечении ФД. Впервые была проведена оценка эффективности Иберогаста в ходе 8-недельного клинического исследования. Длительность периода терапии и последующего наблюдения соответствует действующим руководствам по проведению исследований в области лечения функциональных заболеваний органов пищеварения.

Первичным параметром эффективности являлось изменение суммы баллов по шкале GIS, заполняемой исследователем. Шкала GIS включает 10 симптомов диспепсии, такие как боль в эпигастриальной области / верхней части живота, спастические боли в животе (колики),

Таблица. Состав препарата Иберогаст

100 мл настойки	DER	Содержание экстракта в 100 мл настойки
Спиртовой экстракт из свежего растения (экстрагент 50% этанол):		
Iberis amara totalis (иберийка горькая)	1:2	15,0 мл
Спиртовые экстракты из лекарственных средств (экстрагент 30% этанол):		
Angelicae radix (корень дягиля)	1:3	10,0 мл
Cardui mariae fructus (плоды расторопши пятнистой)	1:3	10,0 мл
Carvi fructus (плоды тмина)	1:3	10,0 мл
Chelidonii herba (трава чистотела)	1:3	10,0 мл
Liquiritiae radix (корень солодки)	1:3	10,0 мл
Marticariae flos (цветки ромашки)	1:3	20,0 мл
Melissae folium (листья Melissa)	1:3	10,0 мл
Menthae piperitae folium (листья мяты перечной)	1:3	5,0 мл
<i>Примечание: DER – отношение препарата к экстракту.</i>		

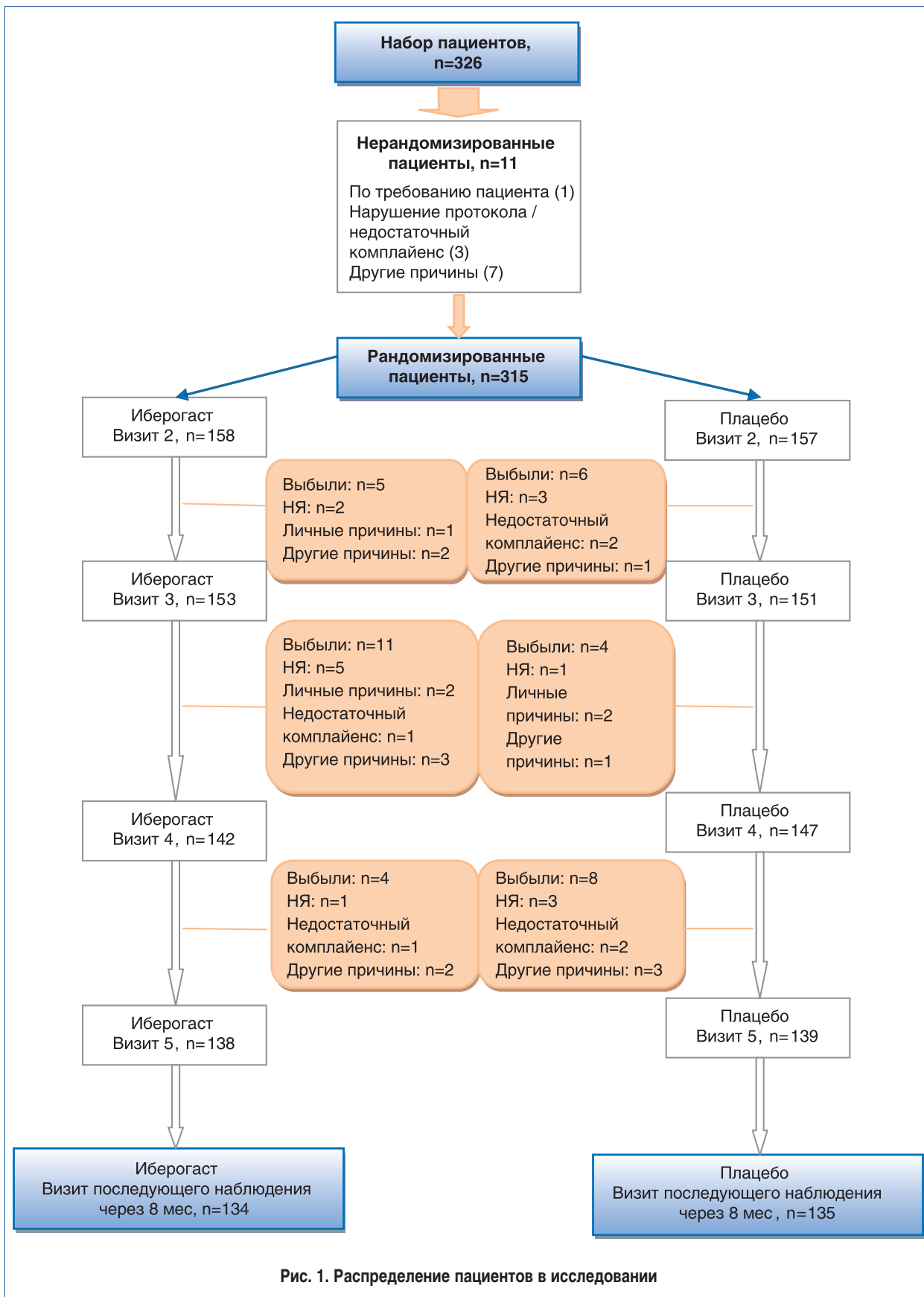


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

ощущение переполнения, чувство раннего насыщения, отсутствие аппетита, позывы на рвоту, тошнота, рвота, ретростернальный дискомфорт, изжога/отрыжка кислотом. Выраженность симптомов количественно оценивается по 5-балльной шкале Ликерта от 0 до 4 (0 – отсутствие симптома, 1 – легкая степень тяжести, 2 – умеренная, 3 – тяжелая, 4 – очень тяжелая). Для оценки исхода по данной шкале определяется сумма баллов, при этом максимальное количество баллов – 40 – отражает наиболее выраженную степень тяжести симптомов.

Вторичные исследуемые показатели характеризуют общую эффективность и переносимость 8-недельной терапии Иберогастом или плацебо, оцениваемые исследователем и пациентом с использованием 6-балльной шкалы Ликерта, где 1 балл соответствует оценке «очень хорошо», 6 баллов – «очень плохо».

Помимо изучения целевых переменных, определяли количество пациентов, которые ответили на терапию, пациентов без симптомов заболевания и выбывших из исследования. Ответившими на лечение считались пациенты, у которых было достигнуто улучшение по шкале GIS на 40%; пациентами без симптомов заболевания признавали лиц, у которых после прекращения лечения сумма баллов по шкале GIS составляла 0-1. Изучались также терапевтическая польза в отношении дальнейшего течения заболевания, возникновение рецидивов в течение периода последующего наблюдения и частота нежелательных явлений (НЯ).

Результаты

Исследование было начато 15 декабря 2000 г. Как и было запланировано, 10 июня 2003 г. было проведено последнее обследование пациентов в рамках периода последующего наблюдения.

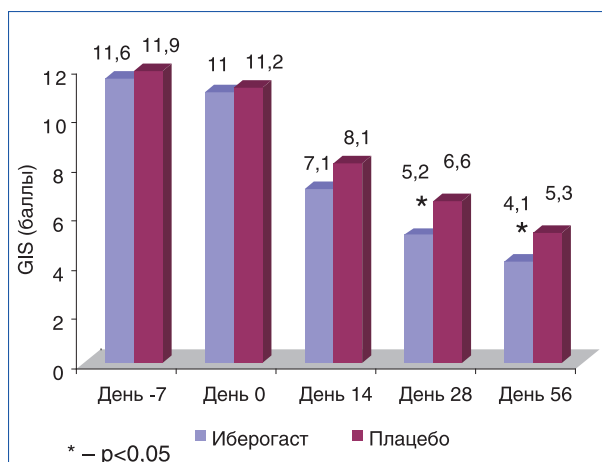


Рис. 2. Изменение суммы баллов по шкале GIS в течение 8-недельного периода терапии Иберогастом по сравнению с плацебо (ИТТ-популяция)

Всего было скринировано 326 пациентов. После исключения 11 пациентов популяцию для оценки безопасности (safety population) составили 315 пациентов, из них 158 получали Иберогаст и 157 – плацебо. В ИТТ-анализ (intention-to-treat analysis – анализ в соответствии с намерением лечения) были включены данные 308 пациентов, для которых эффективность терапии изучалась при сравнении данных первичного осмотра и как минимум одного контрольного осмотра (рис. 1). РР-популяцию (per-protocol – в соответствии с протоколом) составили 199 пациентов, из них Иберогаст получали 98 пациентов, плацебо – 101 пациент.

Количество пациентов, прекративших исследование, и причины преждевременного прекращения терапии существенно не отличались между группами. Количество пациентов, прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ, было одинаковым в обеих группах терапии – по 8 человек в каждой.

Демографические показатели

Пациенты в группе терапии Иберогастом и группе плацебо имели сопоставимые основные демографические характеристики, что подтвердило правильность проведения рандомизации. Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет, при этом средний возраст составил 49 ± 16 лет. Все пациенты принадлежали к европеоидной расе, две трети участников – женщины. Из анамнестических данных установлено, что средняя длительность заболевания составила 63 мес, при этом у пациентов в группе плацебо средняя длительность заболевания была больше приблизительно на 6 мес. Около 55% пациентов имели диспепсию вследствие нарушения моторики, 24% – неспецифическую диспепсию, у 21% участников была выявлена диспепсия язвенного типа. Каких-либо признаков, характерных для одной из групп терапии, на момент начала исследования не выявлено. В каждой группе до момента включения в исследование было выявлено по 1 случаю приема пациентом слабительных средств или пищевых волокон, что могло свидетельствовать о наличии СРК. Наличие инфекции *H. pylori* подтверждали положительные результаты как минимум одного из методов исследования – биопсии или быстрого теста; 30% пациентов в группе Иберогаста и 27% пациентов в группе плацебо были инфицированы *H. pylori*. У 79% пациентов на основании гистологии был установлен диагноз гастрита, в большинстве случаев (80%) хронической неатрофической формы. Показатели психологической стрессовой ситуации, связанной с общим образом жизни, были сопоставимыми у пациентов обеих групп.

В обеих группах терапии средняя сумма баллов по шкале GIS на момент начала исследования была практически

одинаковой: в группе Иберогаста – $11,0 \pm 3,4$ балла, в группе плацебо – $11,2 \pm 4,0$ балла. Использование градации по шкале GIS от 0 до 40 показало, что исходные значения выраженности симптомов диспепсии находились в диапазоне от низкой до умеренной степени тяжести, что во многом совпадало с данными дневников пациентов во время фазы включения в исследование. Оценка качества жизни пациентов на момент начала исследования по шкале FDDQOL (Functional Digestive Disorder Quality of Life – качество жизни при функциональной диспепсии) составила 38,5%, что несколько выше по сравнению с показателями по шкале GIS.

Изменение показателей по шкале GIS

В обеих группах (ИТТ-популяция) было показано улучшение оценки по шкале GIS на фоне лечения: в группе Иберогаста – на $6,9 \pm 4,8$ балла, в группе плацебо – на $5,9 \pm 4,3$ балла через 56 дней терапии. Разница между группами была статистически значимой ($p=0,0407$) (рис. 2). Оценка PP-популяции показала несколько более значительное снижение балльной оценки по шкале GIS в обеих группах и более выраженную разницу между группами в пользу группы Иберогаста ($p=0,0022$). На фоне применения Иберогаста терапевтический эффект отмечался уже после 2 нед с достижением 57%, а после 4 нед – 86% окончательного терапевтического результата. Предположительно из-за разрешения использовать сопутствующую терапию средние значения по шкале GIS в группе плацебо приближались к таковым в группе Иберогаста за указанный период. Снижение средней суммы баллов по шкале GIS $< 3,9$ балла в течение периода последующего наблюдения зарегистрировано не было. Различия между группами в пользу Иберогаста достигли достоверных значений на 28-й день лечения для ИТТ- и PP- популяций, а для PP-популяции – через 14 дней терапии и через 8 мес последующего наблюдения.

В отношении первичного критерия результатов с применением анализа ANOVA (analysis of variance – дисперсионный анализ) для изучения фактора лечения и фактора центра без взаимодействия были обнаружены существенные различия между центрами ($p=0,0011$ для ИТТ-популяции; $p=0,0074$ для PP-популяции). Дополнительные методы анализа ANOVA, с помощью которых изучалась роль существенного влияния центра, в том числе анализ с изучением фактора лечения и фактора центра с взаимодействием, было показано значительное взаимодействие между лечением и центром ($p=0,0003$ для ИТТ-популяции; $p<0,0001$ для PP-популяции). Однако различия между группами лечения Иберогастом и плацебо оставались значимыми и в этом анализе ($p=0,0311$ для ИТТ-популяции и $p=0,0006$ для PP-популяции); значение p было немного ниже, чем

при использовании анализа ANOVA без учета взаимодействия факторов.

С целью анализа значимого взаимодействия факторов был проведен анализ смешанных случайных эффектов, в котором фактор терапии принимался в качестве фиксированного, а фактор центра – в качестве случайного. Была обнаружена значительная разница между лечением ($p=0,0261$ (1,22 балла) или $p=0,0006$ (2,25 балла) для ИТТ- и PP-популяции соответственно), что подтверждает результаты двух предыдущих анализов ANOVA. Один балл по шкале GIS соответствует минимальной клинически значимой разнице, воспринимаемой пациентом. Таким образом, несмотря на влияние центра и взаимодействие изучаемых факторов, полученные результаты исследования являются корректными и свидетельствуют о значительном преимуществе Иберогаста перед плацебо.

Пациенты, ответившие на лечение, больные без симптомов заболевания и частота рецидивов

Количество пациентов, ответивших на терапию, в группе плацебо составило 72,2%, в то время как в группе терапии Иберогастом – 78,3%. Количество пациентов без симптомов заболевания после лечения в группе Иберогаста было выше, чем в группе плацебо (98 (62,4%) и 80 (53,0%) соответственно). Четырнадцать пациентов в каждой группе лечения отметили рецидив заболеваний в течение периода последующего наблюдения, во время которого разрешался прием сопутствующей терапии.

Данные эффективности, записанные в дневниках пациентов, и оценка общей эффективности

Средняя тяжесть симптомов, изучаемая по записям в дневниках пациентов, значительно снизилась в обеих группах в период лечения ($p<0,0001$ для каждой группы), хотя существенных различий между группами не показано.

Оценка общей эффективности, проводимая исследователем и пациентом, показала, что Иберогаст значительно лучше, чем плацебо ($p=0,0207$ для ИТТ-популяции и $p=0,0399$ для PP-популяции). Эффективность Иберогаста как «очень хорошую» исследователи оценивали почти в 2 раза чаще, чем таковую плацебо (20,6 против 10,8% соответственно). Оценка симптомов заболевания пациентами в основном согласовалась с оценкой исследователя («очень хорошо»: 17,7% для Иберогаста против 10,8% для плацебо).

Безопасность и переносимость

В общей сложности было зарегистрировано 253 НЯ, при этом была показана сопоставимая частота побочных

эффектов в обеих группах терапии: Иберогаста – 123 НЯ, плацебо – 130 НЯ. 47,3% пациентов сообщили о появлении как минимум одного НЯ, при этом различий между группами выявлено не было: в группе Иберогаста появление не менее 1 НЯ отметили 74 пациента, в группе плацебо – 75 (популяция для оценки безопасности). Большинство нежелательных проявлений были легкой или умеренной степени тяжести (в группе Иберогаста – 95,1% всех НЯ, плацебо – 92,3%) и самостоятельно проходили до окончания исследования (в группе Иберогаста – 78% всех НЯ, плацебо – 77,7%).

В каждой группе пациентов 6 НЯ, классифицированные как основные события, привели к госпитализации. Ни в одном из этих случаев не выявлена причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом.

В общей сложности в 13 (5,1%) случаях НЯ из 253 предполагалось существование причинно-следственной связи с терапией исследуемым препаратом, при этом ни одно из этих событий не было оценено как серьезное. Различия между группами лечения обнаружены не были. Всего было зарегистрировано 13 случаев появления побочных реакций на препарат у 11 пациентов (Иберогаст – 5 пациентов, плацебо – 6). Эти 13 побочных реакций на препарат были закодированы с использованием 16 терминов, поскольку не каждое событие можно было обозначить одним термином. У пациентов, принимающих Иберогаст, наблюдались следующие побочные реакции: боль в животе неопределенного характера у пациента с хроническим панкреатитом; алопеция, боль в горле, генерализованный зуд и неточно определенная гиперчувствительность; гипотония или желудочно-кишечная боль.

В группе плацебо были зарегистрированы следующие побочные реакции: головная боль, диспепсия, боль в эпигастральной области, тошнота, боль в области печени и неточно определенная диарея, боль в животе или гастрит.

Ни лабораторные показатели (глюкоза в крови натощак, азот мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий белок, натрий, калий, СОЭ, тромбопластиновое время, амилаза, мочевиная кислота), ни жизненно важные параметры (температура тела, физикальные данные обследования, артериальное давление, частота пульса) не свидетельствовали о клинически значимых изменениях или соответствующих различиях между группами пациентов в течение всего периода исследования.

Общая оценка переносимости терапии свидетельствует о преимуществе плацебо, которое достигло номинального значения ($p=0,0048$ для ИТТ-популяции), при этом 92,1% пациентов в группе сравнения и 84,4% пациентов в группе исследуемого препарата сообщили, что переносимость терапии была «очень хорошей» и «хорошей». Решение исследователей также предполагает небольшое преимущество плацебо; никаких существенных различий между группами установлено не было. Что касается ИТТ-популяции, различия не были статистически значимыми.

Обсуждение

Данное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование показывает, что Иберогаст является эффективным и хорошо переносимым препаратом для терапии больных с ФД. Результаты работы свидетельствуют о значительном превосходстве Иберогаста над плацебо в облегчении симптомов диспепсии как после 4, так и после 8 нед лечения.

Терапевтическая эффективность Иберогаста в целом и в отношении отдельных симптомов ФД ранее была продемонстрирована в двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях длительностью 4 нед. В 2 метаанализах, в которых оценивалось влияние Иберогаста по сравнению с таковым

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день известно, что:

- для лечения ФД не существует стандартной терапии;
- в лечении ФД используют ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, прокинетики, антидепрессанты, которые имеют небольшую клиническую пользу;
- Иберогаст – это растительный препарат, основным компонентом которого является экстракт свежего растения *Iberis amara totalis* (иберийки горькой).

Было показано:

- проведено крупнейшее двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое мультицентровое исследование Иберогаста в лечении ФД;
- в данном плацебо контролируемом исследовании длительность терапии составляла 8 недель, что значительно дольше по сравнению с другими ранее проведенными исследованиями;
- Иберогаст продемонстрировал безупречный профиль переносимости и хорошую эффективность по сравнению с плацебо.

плацебо на снижение тяжести симптомов доминирующего симптомокомплекса, Иберогаст показал значительное превосходство над плацебо после 4-недельного периода лечения. В одном исследовании, в котором сравнивали эффективность Иберогаста с цизапридом после 4 нед терапии, показана сопоставимая эффективность обоих препаратов.

В данном исследовании в результате 8-недельного лечения показано значительное изменение диспепсических симптомов. В соответствии с результатами предыдущих исследований, в которых эффективность Иберогаста оценивалась с помощью шкалы GIS, изменения по данной шкале в 3 балла свидетельствуют о клинически значимом улучшении симптомов по сравнению с исходным уровнем. Различия в изменении оценки по шкале GIS в группе Иберогаста и группе плацебо оказались меньше, чем ожидалось. Это связано с высоким эффектом плацебо, полученным в нашем исследовании (43% на 4-й неделе и 53% на 8-й неделе), который значительно варьирует во многих испытаниях с участием пациентов с ФД. Скорее всего, полученный высокий эффект плацебо по сравнению с таковым в ранее проведенных исследованиях Иберогаста связан с большим количеством гастроэнтерологов, принимавших участие в данном исследовании. Пациенты всегда больше доверяют узкому специалисту, а не врачу общей практики, так как, отмечая хронические симптомы, они всегда подозревают наличие тяжелых заболеваний. Аналогичное объяснение было дано в большом двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, в котором изучалось влияние ИПП на ФД. Положительные изменения балльной оценки по шкале GIS коррелируют с оценкой пациентов «очень хорошо» (17,7% для Иберогаста и 10,8% — для плацебо). Однако в случае прекращения терапии невозможно предотвратить рецидивы заболевания, что наблюдалось в течение 6-месячного периода последующего наблюдения.

В связи с высоким эффектом плацебо клиническое преимущество Иберогаста является небольшим, но достоверно значимым.

Ранее проводилась оценка эффективности некоторых препаратов в отношении их благотворного влияния на ФД, но даже самые эффективные препараты, подавляющие секрецию кислоты, такие как ИПП, имели только небольшой клинический эффект. Терапия, направленная на эрадикацию *H. pylori*, демонстрировала противоречивые результаты, но в целом показала клинический эффект в подгруппе пациентов с симптомами диспепсии. Хотя цизаприд показал свою эффективность в лечении диспепсии, он должен быть изъят с фармацевтического рынка по причине риска серьезных побочных эффектов.

Одним из преимуществ растительных экстрактов в лечении ФД, по-видимому, является комплексность действия их ингредиентов. Сочетание различных экстрактов предполагает несколько потенциальных терапевтических целей. Среди отдельных растительных экстрактов в составе Иберогаста *Iberis amara*, вероятно, наиболее выражено воздействует на моторику ЖКТ; однако сочетание 9 растительных экстрактов в одном препарате делает его более активным в отношении висцеральных эффектов. Другие эффекты препарата включают противовоспалительное, антиоксидантное, ингибирующее секрецию кислоты, а также гастропротекторное свойства. Эти эффекты Иберогаста определяют его применение в терапии такого полиэтиологического расстройства, как ФД.

Препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных НЯ. Существует некоторая озабоченность по поводу гепатотоксического действия *Chelidonium majus*, которое описано в литературе. Иберогаст содержит в небольшой концентрации *Chelidonium majus*; суточная доза последнего в данном исследовании составляла 0,35 мг, что намного ниже дозы, при которой регистрировалось токсичное действие. Иберогаст — это комплекс 9 растительных экстрактов с низкой концентрацией каждого ингредиента и отличной переносимостью. Как и в предыдущих исследованиях, Иберогаст хорошо переносился, какие-либо серьезные побочные эффекты зарегистрированы не были. Неблагоприятные события, зарегистрированные для исследуемого препарата, были сопоставимы с таковыми при приеме плацебо. Все лабораторные показатели оставались в пределах нормы, системные побочные эффекты не наблюдались.

В клинической практике ФД характеризуется изменчивостью и сочетанием различных симптомов. Часто наблюдается сочетанное течение ФД и СРК. В плацебо контролируемом исследовании с участием больных СРК также была показана эффективность Иберогаста. Это означает, что данный препарат является средством альтернативной терапии функциональных расстройств органов ЖКТ.

В отсутствие более эффективных методов лечения ФД многолетний клинический опыт и хороший профиль безопасности препарата Иберогаст обуславливают его использование для лечения этого функционального расстройства. ■

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

ИНФОРМАЦИЯ

Источники: Ulrike von Arnim, Ulrich Peitz, Bettina Vinson, Karl-Josef Gundermann, Peter Malfetherneier.

American Journal of Gastroenterology 2007; 102 (6)

Перевод: Ольга Тамаренко