

## 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, нарушения 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 том числе *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 эпигастральной 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.

### Дизайн исследования

После начального обследования пациентам в течение 7 дней ( $\pm 2$  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. 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.

Первичным параметром эффективности являлось изменение суммы баллов по шкале GIS, заполняемой исследователем.

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, возникновения рецидивов в течение периода последующего наблюдения и частота нежелательных явлений (НЯ).

### Результаты

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 ITT-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. PP-популяция (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  $49 \pm 16$  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. 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.

### Изменение показателей по шкале GIS

В обеих группах (ITT-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.). 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 ITT- и PP- популяций, а для PP-популяции – через 14 дней терапии и через 8 мес последующего наблюдения.

### 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).

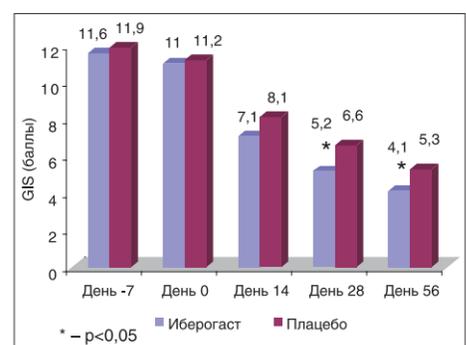


Рис. Изменение суммы баллов по шкале GIS в течение 8-недельного периода терапии Иберогастом по сравнению с плацебо (ITT-популяция)

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 ITT-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).

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.

### 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.

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

Источник: Ulrike von Arnim, Ulrich Peitz, Bettina Vinson, Karl-Josef Gundermann, Peter Malfertheiner. American Journal of Gastroenterology 2007; 102 (6)

Сокращенный вариант перевода статьи, опубликованной в журнале Medical Nature, № 5, 2011 г.