



Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование

И.В. Маев, Д.Н. Андреев[✉] от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) для лечения пациентов с функциональными заболеваниями (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование, в которое включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром). Тримебутин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч), длительность – 28 дней. Выраженность клинических симптомов измеряли в балах по 5-бальной вербальной шкале.

Результаты. В исследование включены 4433 пациента, выборку *per protocol* составил 3831 человек. Доля пациентов с ФЗ ЖКТ, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73% (95% доверительный интервал – ДИ 73,32–76,11%). После лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области (среднее значение в балах на 1-м визите составило 1,21 [95% ДИ 1,18–1,25], на 2-м визите – 0,22 [95% ДИ 0,2–0,23]; $p < 0,001$), боли в области живота (1-й визит – 2,01 [95% ДИ 1,98–2,04], 2-й визит – 0,33 [95% ДИ 0,31–0,35]; $p < 0,001$), билиарной боли (1-й визит – 1,22 [95% ДИ 1,18–1,26], 2-й визит – 0,2 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p < 0,001$), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (1-й визит – 1,29 [95% ДИ 1,25–1,32], 2-й визит – 0,21 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p < 0,001$), выраженности изжоги (1-й визит – 0,92 [95% ДИ 0,88–0,95], 2-й визит – 0,18 [95% ДИ 0,17–0,20]; $p < 0,001$), выраженности отрыжки (1-й визит – 1,13 [95% ДИ 1,09–1,16], 2-й визит – 0,22 [95% ДИ 0,21–0,24]; $p < 0,001$), а также вздутия живота (1-й визит – 1,99 [95% ДИ 1,96–2,03], 2-й визит – 0,43 [95% ДИ 0,41–0,45]; $p < 0,001$).

Заключение. Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность тримебутина в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ.

Ключевые слова: функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром

Для цитирования: И.В. Маев, Д.Н. Андреев от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 897–903. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev[✉] on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the practice of using trimebutine (tablets, 300 mg, extended release), for the treatment of patients with functional gastrointestinal disorders (FGID) in primary health care.

Materials and methods. A prospective observational multicenter non-interventional study was carried out, which included patients of both sexes aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary tract dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy syndrome). Trimebutine was prescribed in accordance with the instructions for medical use: orally, 300 mg twice per day for 28 days. The severity of symptoms was evaluated by five-point rating scale.

Results. The study included 4433 patients, the *per protocol* sample consisted of 3831 people. The proportion of patients with a significant decrease in the severity of abdominal pain after treatment was 74.73% (95% confidence interval – CI 73.32–76.11). At the end of the study a statistically significant decrease in the severity of FGID symptoms was observed: epigastric pain/burning (mean score at the 1st visit was 1.21 [95% CI 1.18–1.25], at the 2nd visit – 0.22 [95% CI 0.2–0.23]; $p < 0,001$), abdominal pain (1st visit – 2.01 [95% CI 1.98–2.04], 2nd visit – 0.33 [95% CI 0.31–0.35]; $p < 0,001$), biliary pain (1st visit – 1.22 [95% CI 1.18–1.26], 2nd visit – 0.2 [95% CI 0.19–0.22]; $p < 0,001$), postprandial fullness and early satiation (1st visit – 1.29 [95% CI 1.25–1.32], 2nd visit – 0.21 [95% CI 0.19–0.22]; $p < 0,001$), severity of heartburn (1st visit – 0.92 [95% CI 0.88–0.95], 2nd visit – 0.18 [95% CI 0.17–0.20]; $p < 0,001$), belching (1st visit – 1.13 [95% CI 1.09–1.16], 2nd visit – 0.22 [95% CI 0.21–0.24]; $p < 0,001$), as well as abdominal distention (1st visit – 1.99 [95% CI 1.96, 2.03], 2nd visit – 0.43 [95% CI 0.41–0.45]; $p < 0,001$).

Conclusion. The present prospective observational multicenter non-interventional study has demonstrated that trimebutine is an effective approach to treating FGID.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

[✉] Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy syndrome

For citation: Maev IV, Andreev DN on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (8): 897–893. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

Введение

Согласно последней дефиниции, предложенной экспертами Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между центральной нервной системой (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающим деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг–ЖКТ») [1, 2]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что ФЗ ЖКТ являются крайне распространенными в общемировой популяции, достигая 15–25% взрослого и молодого населения развитых стран [3–6]. Преимущественно страдают лица работоспособного возраста, а в гендерной структуре преобладают женщины [2, 3, 6, 7]. Согласно данным недавнего мультинационального исследования A. Spegber и соавт. (2021 г.), полученным при использовании интернет-опроса, среди 73 076 взрослых респондентов диагностическим критериям как минимум одного ФЗ ЖКТ соответствовали 40,3% субъектов (95% доверительный интервал – ДИ 39,9–40,7) [7]. При этом в subgroup из Российской Федерации данный показатель составил 44,6% (95% ДИ 42,4–46,8) [7]. Клиническое значение ФЗ ЖКТ определено существенным снижением качества жизни пациентов как за счет показателей физического здоровья, так и эмоционально-психологических составляющих, а также частой коморбидностью с тревожными и депрессивными расстройствами [8–11]. Отдельную проблему представляет собой субоптимальный профиль эффективности большинства средств фармакотерапии ФЗ ЖКТ, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) при применении традиционных медикаментозных методов лечения [12–16]. Вместе с тем стоит отметить, что комплаентность пациентов с ФЗ ЖКТ не всегда является очень высокой из-за нередкой полипрагмазии и использования препаратов, требующих высокой кратности приема в течение суток. Так, при одном из наиболее распространенных ФЗ ЖКТ – синдроме раздраженного кишечника (СРК), при котором нередко используются комбинации различных лекарственных средств, частота низкой приверженности фармакотерапии может достигать 38,3–50,9% [17, 18].

Тримебутин (Тримедат®), агонист периферических μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов, является лекарственным препаратом, регулирующим моторику ЖКТ, действуя на всем его протяжении [19]. При гипермоторике тримебутин способствует снижению тонуса мышечных компонентов ЖКТ, тогда как при преобладании гипотонуса – повышению моторной активности [20, 21]. Такой двойственный механизм действия позволяет препарату увеличивать эвакуаторную функцию желудка, сниженную при функциональной диспепсии (ФД), восстанавливать нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, наблюдающуюся при СРК, а также гармонизировать моторную активность желчного пузыря и желчевыводящих путей [19–21]. Помимо этого тримебутин способствует регрессу висцеральной гиперчувствительности за счет взаимодействия с κ -опиатными рецепторами и блокады Na^+ -каналов периферических окончаний чувствительных нейронов, связанных с

висцеральными афферентными С-волоконками [21]. В 2017 г. в РФ зарегистрирован тримебутин в лекарственной форме таблетки (300 мг) с пролонгированным высвобождением для приема 2 раза в день (Тримедат® форте).

Цель исследования – оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг; Тримедат® форте) для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование применения препарата Тримедат® форте в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения. Исследуемый препарат назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч).

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями функциональных расстройств, которым для лечения этого заболевания назначен Тримедат® форте в случае их соответствия критериям включения/невключения. Решение о назначении пациенту препарата Тримедат® форте четко отделено от решения о включении пациента в исследование: оно принималось до включения пациента в исследование в рамках обычной клинической практики и не было связано с проведением данного исследования, т.е. исследуемый препарат не назначался пациенту с целью включения в исследование. Набор пациентов производился 538 исследователями в 60 городах России.

Неинтервенционный дизайн исследования предполагал сбор информации путем простого наблюдения событий в их естественном течении. Наблюдение за пациентом в рамках данного исследования проводилось исключительно в период приема препарата Тримедат® форте. После прекращения приема Тримедат® форте пациент завершал свое участие в исследовании.

Для реализации поставленных целей и задач в рамках исследования предусмотрено две записи:

- 1-я производилась в день включения пациента в исследование (день 0);
- 2-я выполнялась в последний день приема препарата Тримедат® форте.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Тримедат® форте курс лечения абдоминальной боли, связанной с ФЗ ЖКТ и желчных путей, составляет 28 дней. Таким образом, 2-я запись запланирована на 28-й день исследования, и, следовательно, максимальная продолжительность наблюдения за пациентом в рамках данного исследования составляла 28 дней. Если врач назначал Тримедат® форте на срок менее 28 дней, 2-я запись производилась в последний день приема Тримедат® форте, и дальнейшее наблюдение за пациентом прекращалось.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет включительно;

- 2) амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями этих функциональных расстройств: боль, спазмы и дискомфорт в области живота, ощущение вздутия (метеоризм) и урчание, моторные расстройства кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсия, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, связанные с ФЗ ЖКТ и желчных путей (ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром);
- 3) пациенты, которым врач назначил препарат Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, АО «Валента Фарм»;
- 4) информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании, предоставленное пациентом или законным представителем.

Критерии невключения:

- 1) прием препаратов тримебутина в течение 4 нед до подписания формы информированного согласия;
- 2) злокачественные опухоли в настоящий момент или в течение 10 лет до скрининга;
- 3) хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии, холецистэктомии и операции по удалению желчных камней) в анамнезе;
- 4) прочие заболевания ЖКТ, включая целиакию, кроме ФЗ ЖКТ и желчных путей;
- 5) беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацепции во время исследования и в течение одного месяца после последнего приема исследуемого препарата;
- 6) повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата Тримедат® форте;
- 7) наличие противопоказаний, которые указаны в утвержденных инструкциях по применению лекарственных препаратов, используемых в исследовании;
- 8) участие в других клинических исследованиях в течение одного месяца перед включением в данное исследование;
- 9) употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания пациента;
- 10) наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В или С либо ВИЧ в анамнезе;
- 11) заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании;
- 12) пациенты, которые получали следующую терапию за 28 дней и менее до начала исследования:
 - средства, воздействующие на ЖКТ (слабительные препараты, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные средства);
 - антибиотики;
 - нестероидные противовоспалительные препараты (разрешается применение анальгетиков для купирования болей, не связанных с проявлениями ФЗ ЖКТ и желчных путей, но не чаще 2 приемов в неделю);
 - психотропные препараты.

Критерии и методы оценки клинических эффектов исследуемого препарата

Первичный критерий. Доля пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности боли в области живота на 2 балла и более от исходного значения на 2-м визите исследования. Выраженность боли измеряли в баллах по 5-балльной вербальной шкале, где 0 – отсутствие проявлений,

1 – слабовыраженные проявления, 2 – проявления средней интенсивности, 3 – сильные проявления и 4 – очень сильные проявления. Значимым снижением в этом исследовании считали снижение на 2 балла и более от исходного значения. При исходно слабовыраженной боли в области живота (1 балл) значимым считалось снижение выраженности боли на 1 балл.

Вторичные критерии:

1. Динамика результатов оценки отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения.
2. Динамика характера стула на фоне лечения.
3. Оценка пациентом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
4. Субъективная оценка пациентом отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей, если применимо для диагностированного заболевания (значительное улучшение/умеренное улучшение/без улучшения).
5. Оценка врачом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
6. Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте (очень удобно/удобно/неудобно/очень неудобно).
7. Оценка необходимости в приеме дополнительных лекарственных препаратов (помимо Тримедат® форте) для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей (с указанием конкретных препаратов).
8. Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте (снижение выраженности боли в животе) за последнюю неделю исследования после приема утренней дозы Тримедат® форте (менее 1, 1–2, 3–8, 8–24, более 24 ч после приема препарата).

Динамика количества актов дефекации представлена в виде динамики характера стула (диарея, запор, чередование диареи и запора, стул в норме) между 1 и 2-м визитом.

Этика

Исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежной клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и ICH GCP. Обязательным условием участия в исследовании являлось информированное согласие в письменной форме, предоставленное пациентом или законным представителем.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения R версии 3.5 в среде RStudio.

Первичный критерий эффективности исследуемого препарата анализировался с помощью параметров:

- 1) доля пациентов, у которых достигался критерий эффективности (%);
- 2) биномиальный 95% ДИ.

При оценке значимости динамики использовались методы аналитической статистики: χ^2 Пирсона, или точный критерий Фишера, или тест МакНемара (категориальные данные), тесты Фридмана или Уилкоксона (количественные данные).

Результаты

Популяция пациентов

В исследование включены 4433 пациента. Число лиц, данные которых пригодны для анализа характеристик

популяции включенных пациентов, составило 3962. С целью обобщения полученных данных диагноза, указанные врачами согласно кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра, распределены на несколько групп (по основному диагнозу): ФД, СРК, дискинезия желчевыводящих путей (в том числе дисфункция сфинктера Одди и постхолецистэктомический синдром), неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ). При НЭРБ часто определяется перекрест с ФЗ ЖКТ, тогда как тримебутин, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, рекомендован к применению при этих нозологиях. При указании врачом наличия у пациента двух и более диагнозов, относящихся к ФЗ органов ЖКТ и желчных путей, пациент распределен в каждую группу указанных диагнозов. Большая часть пациентов в исследовании имели диагноз СРК ($n=2246$, 56,7%, 2246/3962). Средний возраст участников исследования составил 38,14 года (95% ДИ 37,80–38,49). В гендерном составе преобладали женщины (68,57%).

Сопутствующие заболевания имели 623 пациента. У некоторых зафиксировано несколько сопутствующих заболеваний, поэтому на это число пациентов приходилось 799 случаев сопутствующих заболеваний. Самым часто встречающимся сопутствующим заболеванием стала гипертоническая болезнь (у 80 пациентов, 12,84% от общего числа пациентов с сопутствующими заболеваниями). Медикаментозную терапию сопутствующих заболеваний получали 103 пациента, на это число пациентов приходилось 142 случая назначений лекарственных препаратов. Большую часть препаратов из сопутствующей терапии составили средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивные препараты), что согласуется с данными о сопутствующих заболеваниях участников исследования.

Клиническая эффективность тримебутина

В анализ клинических эффектов Тримедат® форте включены данные пациентов, которые придерживались рекомендованного режима лечения без существенных отклонений и у которых собран необходимый объем данных (популяция *per protocol*, $n=3831$). Из них 99,1% пациентов принимали Тримедат® форте 28 дней. Завершили свое участие в исследовании досрочно 33 пациента. Причинами досрочного завершения исследования служили: купирование болевого синдрома и явлений диспепсии ранее чем через 28 дней ($n=10$), утрата соответствия критериям включения/невключения ($n=1$), отказ от участия в исследовании ($n=1$), в остальных случаях ($n=21$) причина досрочного завершения исследования не указана.

Из 3831 пациента, включенного в анализ клинических эффектов Тримедат® форте, 1252 (32,68%) больным дополнительно назначены иные помимо Тримедат® форте лекарственные препараты для лечения ФЗ ЖКТ. Наиболее часто в дополнение к Тримедат® форте при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей пациентам назначали ингибиторы протонной помпы (получали 509 пациентов из 1252; 40,65%), панкреатин (получали 339 пациентов из 1252; 27,08%), урсодезоксихолевую кислоту (получали 228 пациентов из 1252; 18,21%). Следовательно, 67,32% пациентов не понадобилось назначение дополнительных лекарственных препаратов для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей во время приема Тримедат® форте.

Доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после

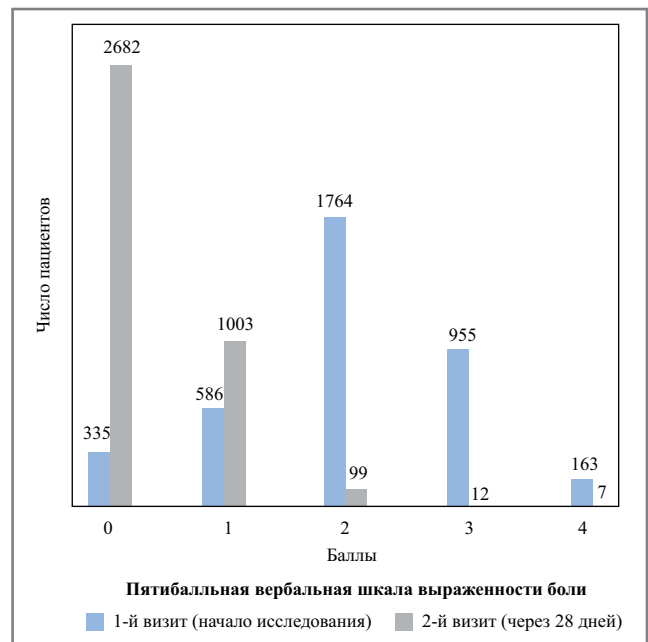


Рис. 1. Распределение пациентов по выраженности боли в области живота в начале и конце исследования в популяции «все участники исследования».

Fig. 1. Patient distribution by the severity of abdominal pain at the beginning and at the end of the study in the «all study participants» population.

лечения, составила 74,73% (95% ДИ 73,32–76,11). Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека. Выявлена статистически значимая разница в распределении пациентов по группам выраженности боли в области живота в начале и конце исследования ($p<0,001$); **рис. 1.** В популяции пациентов, которые из желудочно-кишечных средств принимали только Тримедат® форте, доля лиц со значимым снижением выраженности боли в области живота составила 77,35% [95% ДИ 75,64–78,99] (общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 2450 человек). Сопоставляя полученные в двух выборках результаты, можно сделать вывод о том, что этот клинический эффект связан с приемом Тримедат® форте.

Динамика выраженности отдельных симптомов.

После лечения в общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области (среднее значение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области в баллах на 1-м визите составило 1,21 [95% ДИ 1,18–1,25], на 2-м – 0,22 [95% ДИ 0,2–0,23]; $p<0,001$), боли в области живота (среднее значение выраженности боли в области живота в баллах на 1-м визите составило 2,01 [95% ДИ 1,98–2,04], на 2-м – 0,33 [95% ДИ 0,31–0,35]; $p<0,001$), билиарной боли (среднее значение выраженности билиарной боли в баллах на 1-м визите составило 1,22 [95% ДИ 1,18–1,26], на 2-м – 0,2 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p<0,001$), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (среднее значение выраженности чувства переполнения в желудке и раннего насыщения/чувства тяжести в баллах на 1-м визите составило 1,29 [95% ДИ 1,25–1,32], на 2-м – 0,21 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p<0,001$), выраженности изжоги (среднее значение выраженности изжоги в баллах на 1-м визите составило 0,92 [95% ДИ 0,88–0,95], на 2-м –

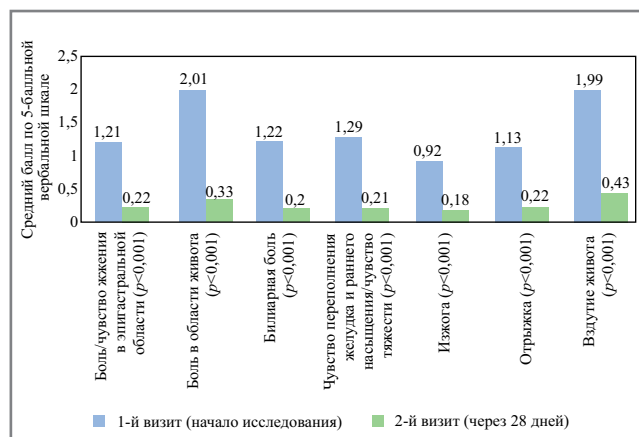


Рис. 2. Динамика выраженности отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения в популяции «все участники исследования».

Fig. 2. Dynamics of FGID symptoms severity under treatment according to a five-point rating scale.

0,18 [95% ДИ 0,17–0,20]; $p < 0,001$), выраженности отрыжки (среднее значение выраженности отрыжки в баллах на 1-м визите составило 1,13 [95% ДИ 1,09–1,16], на 2-м – 0,22 [95% ДИ 0,21–0,24]; $p < 0,001$), а также вздутия живота (среднее значение выраженности вздутия живота в баллах на 1-м визите составило 1,99 [95% ДИ 1,96–2,03], на 2-м – 0,43 [95% ДИ 0,41–0,45]; $p < 0,001$); **рис. 2.**

Динамика характера стула на фоне лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3801 человека. К концу исследования число пациентов с диареей уменьшилось с 839 до 77, с запором – с 827 до 116, с чередованием диареи и запора – с 535 до 71. Число пациентов с нормальным стулом увеличилось с 1600 до 3537 (**рис. 3**). Выявлена статистически значимая разница в распределении характера стула между двумя визитами ($p < 0,001$).

Оценка пациентом эффективности лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3823 человек; 59,38% пациентов оценили результаты лечения как «выраженное улучшение» (2270/3823; 59,38%; 95% ДИ 57,76–61,02), 38,90% – как «улучшение» (1487/3823; 38,90%; 95% ДИ 37,27–40,53).

Оценка врачом эффективности лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3826 человек. У 61,29% пациентов врачи оценили результаты лечения как «выраженное улучшение» (2345/3826; 61,29%; 95% ДИ 59,70–62,92), у 37,56% пациентов – как «улучшение» (1437/3826; 37,56%; 95% ДИ 35,96–39,19).

Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3816 человек; 58,81% пациентов оценили удобство применения Тримедат® форте как «очень удобно» (2244/3816; 58,81%; 95% ДИ 57,18–60,45), 40,17% – как «удобно» (1533/3816; 40,17%; 95% ДИ 38,55–41,82).

Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека; 41,31% пациентов отметили наступление эффекта в течение 1–2 ч после приема Тримедат® форте (1571/3803; 41,31%; 95% ДИ 39,60–43,06), 31,13% пациен-

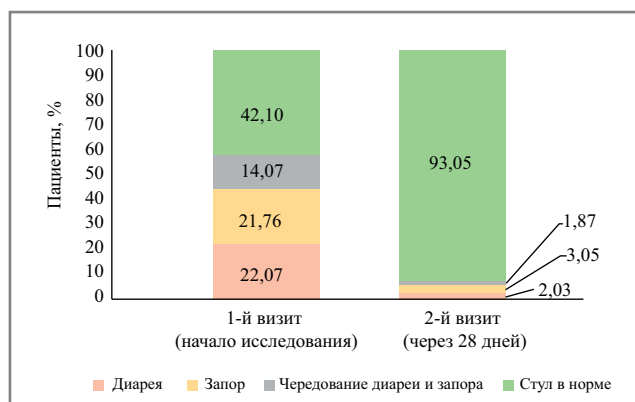


Рис. 3. Динамика характера стула на фоне лечения.

Fig. 3. Dynamics of stool characteristics under treatment.

тов отметили наступление эффекта в течение менее 1 ч после приема Тримедат® форте (1184/3803; 31,13%; 95% ДИ 29,42–32,88).

Обсуждение

Высокая распространенность ФЗ ЖКТ в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста, а также значимое снижение качества жизни больных обуславливают медико-социальную значимость этой группы расстройств [1, 2, 7]. Несмотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общими для большинства ФЗ ЖКТ являются связь симптоматики с тревогой и депрессией, наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, изменения микробиоты ЖКТ (ассоциация с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке), повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation) [22–27]. Эффективная фармакотерапия ФЗ ЖКТ остается трудной задачей в условиях рутинной клинической практики, так как у многих пациентов наблюдается субоптимальный комплаенс, что диктует необходимость использования лекарственных форм препаратов с большей дозой действующего вещества или пролонгированным высвобождением [18, 28].

В настоящем исследовании мы решили оценить эффективность тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей в рамках проспективного наблюдательного многоцентрового исследования. Согласно полученным результатам доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73%. После лечения в общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области, боли в области живота, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести, выраженности изжоги, отрыжки, а также вздутия живота. Полученные результаты совпадают с рядом других работ, демонстрирующих высокую эффективность тримебутина в терапии ФЗ ЖКТ. Так, в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Kountouras и соавт. (2020 г.) по применению тримебутина в рамках монотерапии ФД первичная конечная точка (облегчение симптомов) достоверно достигнута в группе, принимавшей тримебутин, ко 2-му визиту пациентов (через 2 нед) и последнему (через 4 нед);

$p=0,02$) [29]. При этом скintiграфическое исследование с применением ^{99m}Tc -Tиn продемонстрировало, что тримебутин способствует ускорению эвакуаторной функции желудка достоверно эффективнее, чем плацебо ($p=0,036$) [29]. Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении ФЗ ЖКТ (СРК, ФД и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками продемонстрирована в исследовании В.Т. Ивашкина и соавт. (2015 г.). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики [30]. Важно отметить, что тримебутин влияет на общий патогенетический момент, характерный для ФЗ ЖКТ, – висцеральную гиперчувствительность, что проявляется в регрессии абдоминальной боли, которая существенно влияет на качество жизни пациентов [19–21]. При этом для эффективного достижения этой цели терапия должна длиться не менее 4 нед, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования и других независимых работ, оценивающих эффективность лекарственных препаратов в рамках нивелирования феномена висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФЗ ЖКТ [31–33]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК (2017 г.) тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности,

при ФД и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [34]. В рекомендациях РГА по диагностике и лечению ФД (2017 г.) также упоминается, что тримебутин ускоряет замедленную эвакуацию содержимого желудка у пациентов с ФД. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК [35]. Вместе с тем в рекомендациях РГА по лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.) постулируется, что тримебутин эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией сфинктера Одди III типа и значительной части пациентов с дисфункцией II типа (по Милуокской классификации) [36].

Заключение

Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения препарата Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия
ФЗ – функциональное заболевание

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;1:4-11. [Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (in Russian)].DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320-9. DOI:10.5056/jnm14165
- Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39-43.e3. pii: S0022-3476(16)30056-7
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
- Chassany O, Marquis P, Scherrer B, et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut*. 1999;44(4):527-33. DOI:10.1136/gut.44.4.527
- Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1215-24. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132-43. DOI:10.1111/apt.15325
- Lin S, Gao T, Sun C, et al. The association between functional dyspepsia and depression: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):911-8. DOI:10.1097/MEG.0000000000001451
- Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub3
- Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. DOI:10.1038/s41395-018-0258-6
- Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. DOI:10.1038/ajg.2014.202
- Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
- Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39. DOI:10.1038/s41395-018-0222-5
- Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.

- 2016;26(1):20-8 [Alekseyeva OP, Kasimova LN, Goryacheva YY. Treatment compliance of patients with gastro-intestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):20-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-1-20-28
18. Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M, et al. The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1305-15. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02256.x
19. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, et al. Pharmacological properties of trimebutine and M-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391-7. PMID: 10336531
20. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46. DOI:10.1177/030006059702500501
21. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861-4. DOI:10.1007/s12272-011-0600-7
22. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201. DOI:10.14309/ajg.0000000000000504.
23. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):53-8 [Kucheryavyy YA, Andreev DN, Maev IV. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(12):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200433
24. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):26-30 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Mayev IV. The prevalence and risk of sleep disorders in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(1):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112101126
25. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский Совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:87-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-5-87-95
26. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. DOI:10.1007/164_2016_107
27. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. DOI:10.2147/JIR.S174982
28. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский Совет*. 2019;3:118-24 [Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3:118-24 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-3-118-124
29. Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, et al. Trimebutine maleate monotherapy for functional dyspepsia: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled prospective trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. DOI:10.3390/medicina56070339
30. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования)). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):7-14 [Ivashkin VT, Poluektova YA, Reykhart DV, et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):7-14 (in Russian)].
31. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014 [Tipikina MYu. Assessment of the role of inflammatory and microbiological changes in irritable bowel syndrome in children. Abstract of thesis. dis. ... Cand. honey. sciences. Saint Petersburg, 2014 (in Russian)].
32. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., и др. Безопасность длительного использования селективных М₃-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. *РМЖ*. 2014;22(15):1103-7 [Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YA, et al. Safety of long-term use of selective M3 anticholinergics in patients with irritable bowel syndrome. *Breast cancer*. 2014;22(15):1103-7 (in Russian)].
33. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;2:56 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. Opiate receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi. *Attending doctor*. 2014;2:56 (in Russian)].
34. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (in Russian)].
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;1:50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (in Russian)].
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021



OMNIDOCOR.RU