О.В. Крапивная

С.А. Алексеенко

Сравнительная оценка эффективности монотерапии пинаверия бромидом и комбинированной терапии пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом у пациентов с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором и постпрадиального дистресс-синдрома

О.В. Крапивная, д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением¹

С.А. Алексеенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1» ОАО «РЖД», г. Хабаровск

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск

Comparative evaluation of efficacy of Pinaverium monotherapy and combination therapy of Pinaverium with itopride hydrochloride in patients with cross irritable bowel syndrome with constipation and postprandial distress syndrome

O. V. Krapivnaya, S. A. Alekseenko

Railway Clinical Hospital, Far East State Medical University; Khabarovsk, Russia

Резюме

В течение месяца 47 больных с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-З) и постпрадиального дистресс-синдрома (ПДС) (Римские критерии III) получали комбинированную терапию пинаверия бромидом (ПБ) и итоприда гидрохлоридом, 58 больных с перекрестом СРК-З и ПДС — монотерапию ПБ. Клиническую симптоматику и качество жизни (SF-36) оценили до и через месяц после окончания терапии. Через месяц комбинированная терапия по сравнению с монотерапией способствовала достоверно более выраженному снижению степени тяжести запора ($p = 0,013$), метеоризма ($p = 0,005$), чувства переполнения в эпигастрии ($p < 0,0001$), полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества больных с перекрестом СРК-З и ПДС, что сопровождалось повышением качества жизни пациентов (SF-36; $p < 0,001$).

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с запором, постпрадиальный дистресс-синдром, комбинированная терапия пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом.

Summary

Forty-seven patients with overlap between irritable bowel syndrome with constipation and (IBS-C) and postprandial distress syndrome (PDS) complying with Rome III criteria were treated with pinaverium in combination with itopride and 58 patients with IBS-C-PDS overlap were treated with pinaverium for 4 weeks. Clinical symptoms and quality of life by SF-36 were estimated at baseline and after 4 weeks of treatment. Pinaverium and itopride combination therapy significantly improved both IBS-C and PDS-like symptoms, and SF-36 scores when compared to Pinaverium monotherapy over a 4-week period.

Key words: irritable bowel syndrome with constipation, postprandial distress syndrome, Pinaverium and itopride combination therapy.

Распространенность синдрома перекреста функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) колеблется, по данным эпидемиологических исследований, от 11 до 27% [1]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 году, показал, что частота СРК у пациентов с ФД составляет 37% в сравнении с 7% у лиц без ФД [2]. СРК с запором (СРК-З) чаще всего сочетается с постпрадиальным дистресс-синдромом (ПДС) [3, 4, 5]. Тактика ведения пациентов с перекрестом СРК-З и ПДС не разработана. Для лечения ПДС наиболее эффективным и безопасным считается прокинети-

итоприда гидрохлорид (ИГ) [6, 7, 8]. Первой линией терапии любого варианта СРК являются спазмолитики [9]. По данным мета-анализа 29 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2333 пациентов с СРК, высокая эффективность была отмечена при использовании пинаверия бромидом (ПБ) [10]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ПБ и ИГ у больных с перекрестом СРК-З и ПДС изучены недостаточно [5].

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности монотерапии ПБ

и комбинированной терапии ПБ с ИГ на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с перекрестом СРК-З и ПДС.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки в исследование было включено 105 больных с перекрестом СРК-З и ПДС (85 женщин и 20 мужчин, средний возраст $36,9 \pm 0,2$ года). Диагноз ПДС и СРК-З был установлен согласно III Римским критериям [6, 11].

При включении пациентов в исследование изучили частоту и выраженность клинических симптомов СРК-З

Таблица 1
Исходные характеристики двух групп пациентов с СРК-3

Показатель	Группа 1, n = 47	Группа 2, n = 58	p
Средний возраст в годах, $X \pm m_x$	37,0 $\pm$ 0,3	36,5 $\pm$ 0,2	0,156
Женщины / мужчины, n	38 / 8	47 / 12	0,896
Индекс массы тела, кг/м ² , $X \pm m_x$	23,7 $\pm$ 0,5	24,1 $\pm$ 0,6	0,620
Курение, n (%)	7 (14,9)	9 (15,5)	0,854
Длительность анамнеза СРК, лет, $X \pm m_x$	4,9 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,6	0,664
Метеоризм, n (%)	44 (93,6)	53 (91,4)	0,952
Тяжесть запора (диапазон: 0–24), баллы, $X \pm m_x$	8,7 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,2	0,637
Выраженность абдоминальной боли по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	58,5 $\pm$ 2,9	56,9 $\pm$ 1,7	0,620
Выраженность метеоризма, по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	53,7 $\pm$ 1,9	52,9 $\pm$ 1,5	0,738
Выраженность тяжести в эпигастрии по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	48,6 $\pm$ 2,0	45,3 $\pm$ 1,1	0,132
Чувство раннего насыщения, n (%)	13 (27,6)	20 (34,5)	0,591
Отрыжка воздухом, n (%)	21 (44,7)	33 (56,9)	0,224
Тошнота, n (%)	27 (57,4)	26 (44,8)	0,276
Итоговый индекс физического здоровья, SF-36, баллы, $X \pm m_x$	39,7 $\pm$ 0,7	40,0 $\pm$ 0,5	0,722
Итоговый индекс психического здоровья, SF-36, баллы, $X \pm m_x$	36,9 $\pm$ 0,9	37,2 $\pm$ 0,4	0,746

и ПДС, качество жизни. Для оценки выраженности абдоминальной боли, метеоризма, чувства переполнения (тяжести) в эпигастрии использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) длиной 100 мм, где деление «0» соответствовало отсутствию симптома, а «100» — максимальной выраженности симптома [12]. Тяжесть запора определили с помощью шкалы CSS (Constipation Severity Scale) [13]. Частоту метеоризма, чувства раннего насыщения, тошноты и отрыжки воздухом оценили по количеству дней с клиническими симптомами в неделю. Оценку качества жизни выполнили с помощью опросника SF-36 (SF-36, Health Status Survey) [14]. Проведен расчет интегральных показателей психического и физического компонентов здоровья профиля SF-36.

Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы: основную (1) и сравнения (2). Не отмечено достоверных различий между группами пациентов по полу, возрасту, частоте курения, индексу массы тела, частоте и выраженности клинических симптомов СРК и ПДС, уровню качества жизни (табл. 1).

Пациенты группы 1 (n = 47) на протяжении месяца получали комбинированную терапию ПБ в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема, и ИГ в дозе 150 мг в сутки, разделенной на три приема. Пациенты

Рисунок 1. Удельный вес больных с улучшением симптомов СРК-3 после курса терапии. Примечание: * — достоверные различия между группами 1 и 2 ($p = 0,035$).

группы 2 на протяжении месяца получали монотерапию ПБ в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема. Через месяц от начала лечения были изучены клиническая симптоматика и показатели качества жизни у включенных в исследование пациентов.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($X \pm m_x$). Категориальные переменные показаны в процентах. Достоверность различий количественных

переменных определена по критерию t Стьюдента. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Для непараметрических признаков применен критерий χ^2 , а при небольшом числе наблюдений — двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через месяц терапии отмечалось значительное уменьшение выраженности абдоминальной боли у 31 (65,9%) больного группы 1 и 35

Рисунок 2. Удельный вес больных с уменьшением диспепсических жалоб после лечения. Примечание: * — достоверные различия между группами 1 и 2 ($p < 0,05$).

(60,3%) пациентов группы 2 (рис. 1; табл. 2). Доля пациентов с уменьшением абдоминальной боли существенно не различалась между группами ($p = 0,831$). Статистически значимых межгрупповых различий в интенсивности абдоминальной боли к моменту окончания курса терапии не выявлено ($p > 0,05$). Удельный вес пациентов со значительным уменьшением метеоризма оказался достоверно выше среди больных группы 1, получавших комбинированную терапию, чем среди пациентов группы монотерапии (70,5 и 47,2% соответственно; $p = 0,035$) (рис. 1). Выраженность метеоризма у больных группы комбинированной терапии уменьшилась в большей степени, чем у пациентов группы монотерапии ($p = 0,005$) (табл. 2). Уменьшение тяжести запора по шкале CSS отмечено у 27 (57,4%) пациентов группы 1 и 31

(53,4%) больного группы 2, различия в доле пациентов с нормализацией стула статистически незначимы ($p > 0,05$) (рис. 1). Степень тяжести запора после лечения была достоверно меньше у больных группы 1 в сравнении с аналогичным показателем у больных группы 2 ($p = 0,013$) (табл. 2).

При анализе частоты и выраженности диспепсических жалоб после курса терапии оказалось, что лучшие результаты были отмечены у пациентов группы 1 на фоне комбинированной терапии (рис. 2). Чувство переполнения в эпигастрии (табл. 2) достоверно уменьшилось у 32 (68,1%) пациентов группы 1 и 27 (46,5%) пациентов группы 2 ($p = 0,044$). Среднее значение тяжести в эпигастрии по ВАШ у больных группы 1 оказалось достоверно меньше, чем у пациентов группы 2 ($15,9 \pm 1,7$ и $28,4 \pm 2,1$ мм

соответственно; $p < 0,0001$). Чувство раннего насыщения полностью исчезло у 6 из 13 (46,2%) пациентов группы 1 и у 2 из 20 (10%) пациентов группы 2 ($p = 0,035$, точный критерий Фишера). Жалобы на отрыжку купированы у 11 из 21 (52,4%) пациентов группы 1 и у 7 из 33 (21,2%) пациентов группы 2 ($p = 0,036$, точный критерий Фишера). Тошнота перестала беспокоить 13 из 27 (48,1%) пациентов группы 1 и 3 из 26 (11,5%) пациентов группы 2 ($p = 0,006$, точный критерий Фишера) (рис. 2). Таким образом, комбинированная терапия ПБ и ИГ оказалась более эффективной в устранении симптомов СРК-3 и ПДС, чем монотерапия миотропным спазмолитиком.

Следует отметить, что у 4 (8,5%) пациентов группы 1 в первый день приема комбинированной терапии отмечалось учащение стула до 3–4 раз в день. Диарея самостоятельно прошла на следующий день без отмены терапии. У 1 (2,1%) пациента группы 1, помимо учащения стула, усилился абдоминальный болевой синдром, что привело к преждевременному прекращению приема комбинации данных препаратов. Таким образом, комбинированная терапия характеризовалась отсутствием серьезных побочных эффектов и в целом хорошо переносилась пациентами.

У пациентов с положительной клинической динамикой отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение интегральных показателей физического и психического здоровья профиля SF-36 (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время спазмолитики являются базисными препаратами для лечения пациентов с СРК [9]. Ме-

Таблица 2
Динамическая оценка выраженности клинических симптомов СРК-3 и ПДС у больных двух групп с положительным эффектом медикаментозной терапии

Клинический симптом, $X \pm m_x$	1 группа (комбинированная терапия)		2 группа (монотерапия)		p
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	
1	2	3	4	5	3/5
Абдоминальная боль по ВАШ, мм	$58,5 \pm 2,9$	$19,5 \pm 1,9^*$	$56,9 \pm 1,7$	$23,9 \pm 2,2^*$	0,141
Метеоризм по ВАШ, мм	$53,7 \pm 1,9$	$7,8 \pm 0,6^*$	$52,9 \pm 1,5$	$10,9 \pm 0,9^*$	0,005
Тяжесть запора, баллов	$8,7 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,1^*$	$8,9 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2^*$	0,013
Чувство переполнения в эпигастрии по ВАШ, мм	$48,6 \pm 2,0$	$15,9 \pm 1,7^*$	$45,3 \pm 1,1$	$28,4 \pm 2,1^*$	$< 0,0001$

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,001$) до и после лечения внутри каждой группы.

та-анализ результатов 29 исследований с участием 2333 пациентов с СРК продемонстрировал достоверно более высокую эффективность спазмолитиков по сравнению с плацебо для купирования абдоминальной боли, при этом показатель NNT составил 7 единиц [10]. По результатам нашего исследования, монотерапия спазмолитиком ПБ при синдроме перекреста СРК-3 и ПДС, несмотря на значительное снижение интенсивности абдоминального болевого синдрома и метеоризма, не способна устранить у большинства пациентов чувство тяжести в эпигастрии, тошноту, отрыжку воздухом и чувство раннего насыщения.

Учитывая значимую роль нарушений моторики желудка при ПДС, препараты, оказывающие прокинетическое действие, можно отнести к средствам патогенетической терапии [7]. Из прокинетиков наиболее безопасным и эффективным считается итоприда гидрохлорид [7, 8]. По данным мета-анализа, в котором обобщены результаты девяти исследований (2 620 пациентов), эффективность ИГ в отношении чувства тяжести в эпигастрии и раннего насыщения у больных с ФД оказалась достоверно выше, чем у других прокинетиков или плацебо [8].

Результаты нашего исследования показали, что применение комбинации спазмолитика пинаверия бромидом и прокинетика итоприда гидрохлорида достоверно повышает эффективность терапии пациентов с перекрестом СРК-3 и ПДС, что сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Особенности метаболизма итоприда гидрохлорида и пинаверия бромидом позволили избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при их комбинированном применении. В экспериментальных работах показано, что итоприда гидрохлорид метаболизируется под действием флавинозависимой монооксигеназы в печени, поэтому его назначение не приводит к клинически значимым фармакокинетическим лекарственным взаимо-

Рисунок 3. Динамическая оценка итоговых индексов качества жизни у больных двух групп с улучшением после курса медикаментозной терапии. Примечание: * — статистически значимые различия до и после лечения ($p < 0,001$).

действия [15]. Пинаверия бромид имеет низкую скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте, поэтому лекарственные взаимодействия с ПБ маловероятны [16].

Выводы

В сравнении с монотерапией пинаверия бромидом, 4-недельная комбинированная терапия пинаверия бромидом и итоприда гидрохлоридом является достоверно более эффективной в устранении симптомов СРК-3 и ПДС ($p < 0,05$), что сопровождается повышением качества жизни пациентов (SF-36; $p < 0,001$).

Список литературы

1. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome — are both diseases mutually exclusive? // *Neurogastroenterol Motil.* — 2011. — Vol. 17, No. 4. — P. 360–365.
2. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 401–409.
3. Wang A., Liao X., Xiong L., Peng S., Xiao Y., Liu S., Hu P., Chen M. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 43.
4. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., Hibi T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms // *Neurogastroenterol Motil.* — 2012. — Vol. 24, No. 4. — P. 325–364.
5. Крапивная О.В., Алексеев С.А. Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итоприда гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника

ника и функциональной диспепсии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2015. — Т. 25, № 2. — С. 22–27.

6. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130, No. 5. — P. 1466–1479.
7. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, No. 6. — P. 1380–1392.
8. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, No. 48. — P. 7371–7377.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, No. 6. — P. 1393–1407.
10. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *The Cochrane Library.* — 2013. — Issue 3.
11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // *Gastroenterology* — 2006. — Vol. 130, No. 5. — P. 1480–1491.
12. Miller, L.E. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials // *Ann Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 27, No. 4. — P. 338–345.
13. Wong R.K., Palsson O.S., Turner M.J. et al. Inability of the Rome III Criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2228–2234.
14. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection // *Med Care.* — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.
15. Mushirola T., Douya R., Takahara E., Nagata O. The Involvement of Flavin-Containing Monooxygenase but Not CYP3A4 in Metabolism of Itopride Hydrochloride, a Gastroprokinetic Agent: Comparison with Cisapride and Mosapride Citrate // *Drug Metab Dispos.* — 2000. — Vol. 28, No. 10. — P. 1231–1237.
16. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome // *World Journal of Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 20, No. 20. — P. 6031–6043.

Для цитирования. Крапивная О.В. Сравнительная оценка эффективности монотерапии пинаверия бромидом и комбинированной терапии пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом у пациентов с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором и постпрандиального дистресс-синдрома // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 3. — № 395. — С. 54–57