

Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии

О. В. Крапивная¹, С. А. Алексеенко²

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

² ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

Effect of combined therapy by pinaverium bromide and itopride hydrochloride on clinical semiology and quality of life of patients with combination of constipation variant of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia

O. V. Krapivnaya¹, S. A. Alekseyenko²

¹ Non-state healthcare institution «Khabarovsk-1 station railway clinical hospital» JSC «Russian Railways», Khabarovsk, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, Khabarovsk, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить влияние комбинированной терапии пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов страдающих синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-З) в сочетании с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС).

Материал и методы. Обследовано 49 пациентов с СРК-З (Римские критерии III), у 31 из них диагностирован сопутствующий ПДС (Римские кри-

Aim of investigation. To estimate the effect of combined treatment by pinaverium bromide and itopride hydrochloride on clinical semiology and quality of life of patients with combination of constipation-predominant variant of irritable bowel syndrome (IBS-C) with postprandial distress syndrome (PDS).

Material and methods. Overall 49 patients with IBS-C (Rome criteria III) were investigated, 31 of them also had accompanying PDS (Rome criteria III). Fourteen patients with combination of IBS-C and PDS (group I)

Крапивная Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД».

Контактная информация: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49

Крапивная Оксана В. — MD, head of gastroenterological department, Non-state healthcare institution «Khabarovsk-1 station railway clinical hospital» JSC «Russian Railways». Contact information: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, Khabarovsk, Voronezhskaya street, 49

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет». Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Alekseyenko Sergey A. — MD, PhD, professor, head of the chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university». Contact information: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Murav'yev-Amursky street, 35

терии III). На протяжении 4 нед 14 больных с сочетанием СРК-3 и ПДС (группа I) получали комбинированную терапию пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом. Монотерапия пинавериум бромидом в течение 4 нед проведена 17 пациентам с сочетанием СРК-3 и ПДС (группа II) и 18 больным с СРК-3 (группа III). Клиническую симптоматику и показатели качества жизни (SF-36) оценивали до начала лечения и через 4 нед после его окончания.

Результаты. Комбинированная терапия пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом в течение 4 нед в сравнении с монотерапией пинавериум бромидом способствовала более выраженному снижению интенсивности абдоминальной боли ($p < 0,001$), метеоризма ($p < 0,001$), тяжести в эпигастрии ($p < 0,001$), полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества пациентов с сочетанием СРК-3 и ПДС. Лечение пинавериум бромидом в комбинации с итопридом гидрохлоридом характеризовалось отсутствием серьезных побочных эффектов и приводило к достоверному повышению качества жизни больных ($p < 0,001$).

Выводы. Применение комбинированной терапии, включающей спазмолитик пинаверия бромид и прокинетики итоприда гидрохлорид, у пациентов с СРК-3 в сочетании с ПДС достоверно повышало эффективность купирования клинических проявлений сочетанной патологии и улучшало качество жизни больных.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с запором, постпрандиальный дистресс-синдром, пинаверия бромид, итоприда гидрохлорид.

for 4 wks received combined treatment by pinaverium bromide and itopride hydrochloride. Monotherapy by pinaverium bromide for 4 wks was carried out in 17 patients with combination of IBS-C and PDS (group II) and 18 patients with IBS-C (group III). Both symptoms and parameters of quality of life (SF-36) were estimated prior to onset of treatment and in 4 wks after its termination.

Results. Combined therapy by pinaverium bromide and itopride hydrochloride for 4 wks in comparison to monotherapy by pinaverium bromide promoted more prominent reduction of abdominal pain intensity ($p < 0,001$), meteorism ($p < 0,001$), epigastric heaviness ($p < 0,001$), complete disappearance of nausea and belching in many patients with combination of IBS-C and PDS. Treatment by pinaverium bromide in combination with itopride hydrochloride was characterized by absence of serious side effects and resulted in significant improvement of quality of life ($p < 0,001$).

Conclusions. Application of the combined therapy including spasmolytic drug pinaverium bromide and prokinetic agent itopride hydrochloride for patients combination of IBS-C and PDS significantly increased efficacy of relief of clinical symptoms of combined disease and improved quality of life of patients.

Key words: constipation-predominant irritable bowel syndrome, postprandial distress syndrome, pinaverium bromide, itopride hydrochloride.

Распространенность сочетания *функциональной диспепсии* (ФД) и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) составляет по результатам эпидемиологических исследований от 11 до 27% [1]. СРК с запором (СРК-3) чаще всего сочетается с ФД (*постпрандиальным дистресс-синдромом* — ПДС) [2–4]. Сочетанная патология усложняет процесс диагностического поиска и в большей степени подходы к лечению [5]. У пациентов с ПДС патогенетически обоснованным является назначение прокинетики [6]. По данным мета-анализа [6], итоприда гидрохлорид зарекомендовал себя как препарат с высоким профилем эффективности и безопасности у пациентов с ФД. Первой линией терапии при СРК является назначение спазмолитиков [7]. Согласно результатам мета-анализа 29 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 2333 пациентов с СРК, высокая эффективность была отмечена при использовании пинаверия бромида [8]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом у больных с сочетанием СРК и ФД изучена недостаточно.

Целью исследования было оценить влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом

и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием СРК-3 и ПДС.

Материал и методы исследования

Проведено пилотное клиническое открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом у пациентов с сочетанной патологией (СРК-3 и ПДС).

Методом сплошной выборки в исследование включены 18 больных с СРК-3 (14 женщин и 4 мужчины, средний возраст $37,0 \pm 1,2$ года) и 31 пациент с сочетанием СРК-3 и ПДС (26 женщин и 5 мужчин, средний возраст $37,2 \pm 0,3$ года). Диагноз СРК-3 и ПДС был установлен согласно Римским критериям III [7, 9].

При включении в исследование оценивали степень тяжести симптомов СРК и ФД, качество жизни пациентов. Выраженность абдоминальной боли, метеоризма и чувства тяжести в эпигастрии изучали с помощью *визуально-аналоговой шкалы* (VAS) длиной 100 мм, при этом деление «0» соответствовало отсутствию симптомов, «100» — их максимальной выраженности. У всех включен-

Исходные характеристики пациентов трех групп

Показатель	Группа		
	I, n=14	II, n=17	III, n=18
Женщины/мужчины	12/2	14/3	14/4
Средний возраст, годы ($x \pm m_x$)	37,3±0,2	37,1±0,4	37,0±1,2
Индекс массы тела, кг/м ² ($x \pm m_x$)	24,5±1,0	24,3±1,6	24,7±1,2
Курение, n (%)	3 (21,4)	3 (17,6)	3 (16,7)
Продолжительность симптомов СРК, лет ($x \pm m_x$)	7,4±0,8	7,3±0,7	5,5±0,7
Выраженность абдоминальной боли по VAS, мм	81,0±6,0*	78,5±6,7*	60,3±5,0
Выраженность метеоризма по VAS, мм	48,4±2,3*	47,7±2,8*	38,3±3,3
Метеоризм, n (%)	13 (92,9)	15 (88,2)	14 (77,8)
Частота стула раз/неделю (р/нед)	1,5±0,3	1,6±0,1	2,3±0,7
Выраженность тяжести в эпигастрии по VAS, мм	37,9±1,9	35,3±1,7	—
Чувство раннего насыщения, n (%)	5 (35,7)	6 (35,3)	—
Отрыжка воздухом, n (%)	9 (64,3)	11 (64,7)	—
Тошнота, n (%)	9 (64,3)	10 (58,8)	—
Итоговый индекс физического здоровья по SF-36 ($x \pm m_x$)	37,1±0,8	37,2±0,9	38,0±1,0
Итоговый индекс психического здоровья по SF-36 ($x \pm m_x$)	37,0±0,9	37,1±0,8	37,8±1,1

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями III группы.

ных в исследование больных определяли частоту метеоризма и кратность стула, а у пациентов с сопутствующим ПДС — частоту раннего насыщения, тошноты и отрыжки воздухом. Качество жизни оценивали с помощью *опросника SF-36* («SF-36, Health Status Survey»). Проведен расчет интегральных показателей психического и физического компонентов здоровья SF-36-профиля.

Все пациенты были разделены на три рандомизированные по полу и возрасту группы: основная (I) и две группы сравнения (II и III). В группу I включены 14 больных с сочетанием СРК-3 и ПДС. В этой группе на протяжении 4 нед пациенты получали комбинированную терапию пинаверия бромидом (Дицетел®, Abbott Laboratories) в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема, и итропридом гидрохлоридом (Ганатон®, Abbott Laboratories) в дозе 150 мг/сут, разделенной на три приема. Группу II составили 17 больных с СРК-3 в сочетании с ПДС, группу III — 18 пациентов с СРК-3. Обследуемые группы II и III в течение 4 нед получали монотерапию пинаверия бромидом в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема. Через 4 нед от начала лечения были изучены клиническая симптоматика и показатели качества жизни у всех включенных в исследование пациентов.

Статистическая обработка проведена в соответствии с руководством С. Гланца «Медико-биологическая статистика» (1999) с помощью пакета программ Microsoft Office 2007 (Excel) и Biostat-2000. Качественные и количественные переменные проанализированы с применением критерия Фишера и критерия Стьюдента. В слу-

чае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего значения ($x \pm m_x$).

Результаты исследования

Исходные демографические и анамнестические данные, клиническая симптоматика и показатели качества жизни больных трех групп приведены в таблице. Не отмечено статистически значимых различий между группами пациентов по полу, возрасту, частоте курения, индексу массы тела и частоте стула. Анамнез СРК в III группе был короче, чем в I и II группах, хотя различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Выраженность абдоминальной боли и метеоризма была достоверно выше в группах больных с сочетанием СРК-3 и ПДС ($p < 0,05$). Выраженность и частота клинических проявлений СРК и ПДС между пациентами I и II групп достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Через 4 нед терапии (рис. 1) отмечалось достоверное уменьшение выраженности абдоминальной боли ($p < 0,05$) у 12 (85,7%) пациентов I группы, 14 (82,4%) пациентов II группы и 15 (83,3%) пациентов III группы. Вздутие живота значительно уменьшилось ($p < 0,05$) у 10 из 13 (76,9%) больных I группы, у 8 из 15 (53,3%) II группы и у 10 из 14 (71,4%) III группы. Доля пациентов с достоверным уменьшением выраженности абдоминальной боли и метеоризма существенно не различалась

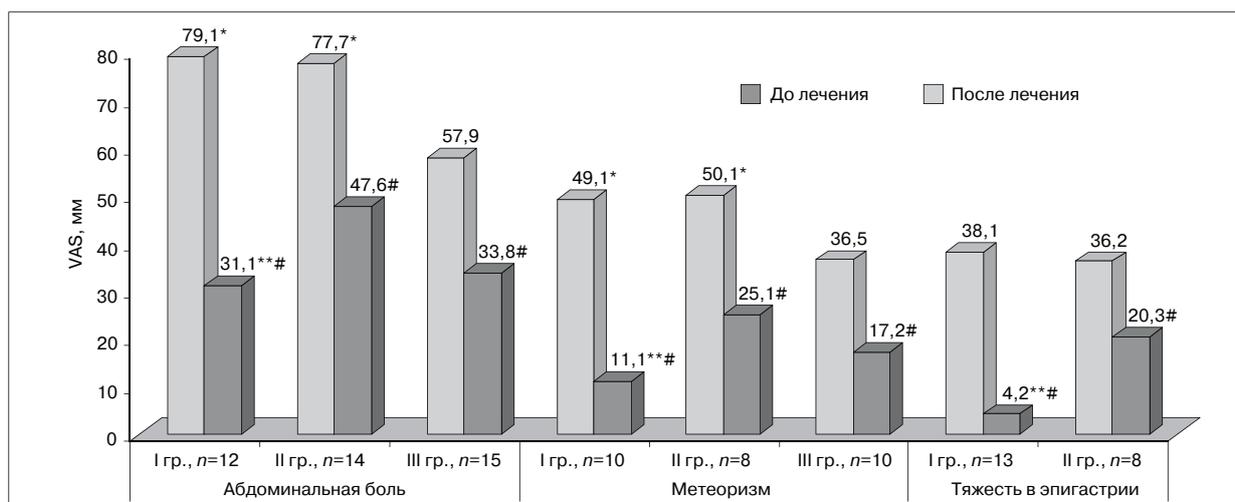


Рис. 1. Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов трех групп через 4 нед лечения по шкале VAS

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями III группы до лечения, ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями II группы после лечения, # $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

между группами ($p > 0,05$). Частота стула увеличилась с $1,4 \pm 0,1$ до $4,3 \pm 0,2$ р/нед ($p < 0,0001$) у 8 (57,1%) обследуемых I группы, с $1,5 \pm 0,1$ до $3,7 \pm 0,9$ р/нед ($p < 0,0001$) у 9 (52,9%) пациентов II группы и с $2,1 \pm 0,1$ до $4,5 \pm 0,5$ р/нед ($p < 0,0001$) у 10 (55,5%) больных III группы. Различия в частоте стула через месяц лечения между группами были недостоверными ($p > 0,05$). Средняя интенсивность тяжести в эпигастральной области достоверно уменьшилась у 13 (92,8%) пациентов I группы и 8 (47,1%) пациентов II группы ($p = 0,035$, критерий Фишера). При этом лучшие результаты достигнуты в I группе на фоне комбинированной терапии ($p < 0,001$). Чувство раннего насыщения полностью исчезло у 4 из 5 (80,0%) пациентов I группы и 1 из 6 (16,7%) II группы ($p = 0,08$). Жалобы на отрыжку купированы у 8 из 9 (88,9%) больных I группы и 4 из 11 (36,4%) II группы ($p = 0,028$). Тошнота перестала беспокоить 8 из 9 (88,9%) пациентов I группы и 3 из 10 (30,0%) больных II группы ($p = 0,020$).

У пациентов с положительной клинической динамикой наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение интегральных показателей физического здоровья SF-36-профиля. Показатели психического здоровья достоверно не изменились (рис. 2).

Преждевременного прекращения приема препаратов не зарегистрировано. У 2 пациентов (14%) I группы в первый день проведения комбинированного лечения пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом отмечалось учащение стула до 2 раз в день. Эти явления самостоятельно прошли на следующий день без отмены терапии.

Обсуждение результатов исследования

При анализе исходной клинической симптоматики обращала внимание более выраженная интенсивность абдоминальной боли и метеоризма у пациентов с сочетанной функциональной патологией. В исследовании I. Perveen и соавт. установлена статистически значимая связь вздутия живота с развитием синдрома перекреста СРК и ФД. Выявленная боль в животе достоверно чаще встречалась у пациентов с сочетанной функциональной патологией [10].

В настоящее время спазмолитики являются базисными препаратами при лечении больных с СРК [11]. Мета-анализ результатов 29 исследований, включивших в общей сложности 2333 пациентов с СРК, продемонстрировал достоверно более высокую эффективность спазмолитиков по сравнению с плацебо для купирования абдоминальной боли, при этом показатель NNT составил 7 [8].

По результатам нашего исследования, монотерапия спазмолитиком пинаверия бромидом при синдроме перекреста СРК-3 и ПДС, несмотря на существенное снижение интенсивности абдоминальной боли и метеоризма, не смогла у более половины пациентов устранить чувство тяжести в эпигастральной области, тошноту, отрыжку воздухом и чувство раннего насыщения.

Принимая во внимание значимую роль нарушений моторики желудка при ФД, препараты, оказывающие прокинетическое действие, можно отнести к средствам патогенетической терапии [12]. Из прокинетиков наиболее безопасным считается итоприда гидрохлорид [6]. Эффективность данно-

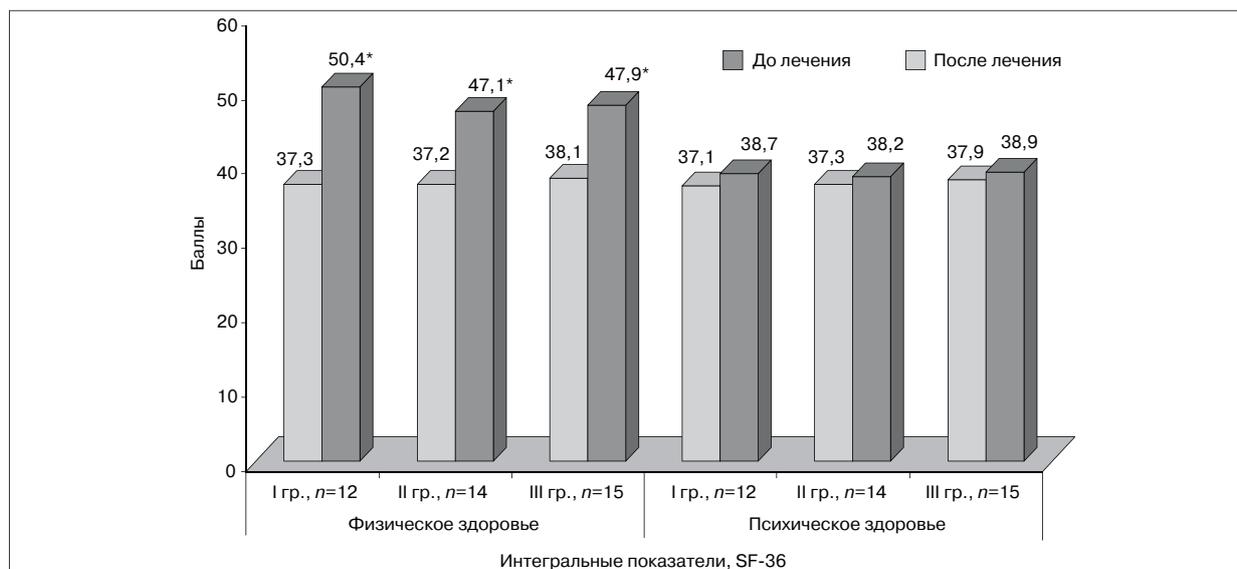


Рис. 2. Динамика интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику SF-36 на фоне 4-недельного курса лечения обследованных пациентов
* $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

го препарата подтверждена в ряде исследований [13]. В частности, согласно данным мета-анализа, в котором были обобщены результаты 9 исследований (2620 пациентов), эффективность итоприда гидрохлорида в отношении чувства тяжести в эпигастрии и раннего насыщения у больных с ФД была достоверно выше, чем домперидона, мозаприда, плацебо [6]. Кроме того, метаболизм итоприда гидрохлорида позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме ряда медикаментов, так как этот препарат метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не системой цитохрома P450 [12].

С учетом недостаточного клинического эффекта монотерапии спазмолитиком, отсутствия фармакокинетических взаимодействий у итоприда гидрохлорида пациентам с синдромом перекреста СРК-3 и ПДС возможно назначение пинаверия бромидом и итоприда гидрохлорида в составе комбинированной терапии.

Результаты нашего исследования показали, что применение комплексного лечения спазмолитиком

пинаверия бромидом и прокинетику итоприда гидрохлоридом, назначаемого пациентам с СРК-3 в сочетании с ПДС, достоверно повышало эффективность купирования клинических проявлений сочетанной патологии и улучшало качество жизни больных.

Выводы

Комбинированная терапия пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом в течение 4 нед в сравнении с монотерапией пинаверия бромидом приводила к более выраженному снижению интенсивности абдоминальной боли ($p < 0,001$), метеоризма ($p < 0,001$) и тяжести в эпигастрии ($p < 0,001$) у больных с сочетанием СРК-3 и ПДС, способствовала полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества пациентов с рассматриваемой патологией ($p < 0,05$), не вызывала серьезных побочных эффектов и достоверно повышала качество жизни больных ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(4):360-5.
2. 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; 8:43.
3. Talley N.J., Dennis E.H., Schettler-Duncan V.A., Lacy B.E., Olden K.W., Crowell M.D. Overlapping

- upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2454-9.
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; 24(4):325-e164.
5. Ивашкин В.Т., Подуэктова Е.А. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 21(4):75-81.

5. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(4):75-81.
6. *Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N.* Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(48):7371-7.
7. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1480-91.
8. *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.
9. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1466-79.
10. *Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q.* Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33(3):265-73.
11. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(2):92-102.
11. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(2):92-102.
12. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2013; 5:17-22.
12. *Мажев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Clinical role of «overlap syndrome» of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Clin prospects gastroenterol gepatol* 2013; 5:17-22.
13. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 19(6):17-22.
13. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride). *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(6):17-22.