



Мараховский Ю.Х., Жарская О.М., Карасева Г.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Уточнение эффективности и безопасности комбинации альверина с симетиконом при синдроме перекрытия диспепсии с кишечными симптомами по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мараховский Ю.Х. – общее руководство исследованием; анализ имеющихся предварительных результатов исследований по синдрому перекрытия при функциональных заболеваниях органов пищеварения с целью контроля условий исследования и возможного изменения плана исследования, с разработкой адекватного дизайна исследования; выявление и формулировка конфликта текущих утверждений и результатов, в сопоставлении с предполагаемыми в данном исследовании, с оценкой их новизны; разработка оригинального плана исследования для наиболее эффективной проверки новой гипотезы; оценка верности предварительной гипотезы, новых фактов и перспектив дальнейших исследований; выбор адекватного статистического анализа и моделей сопоставления результатов для нивелирования конфаундинговых эффектов и повышения валидности результатов исследования; Жарская О.М. – интерпретация результатов статистического анализа; графическое и цифровое представление результатов статистического анализа; сопоставление полученных результатов с опубликованными ранее; выявление и формулировка конфликта текущих утверждений; Карасева Г.А. – оценка раздела дискуссии в части уточнения противоречий и конфликтных утверждений.

Подана: 15.06.2022

Принята: 10.07.2022

Контакты: marakhouski@yahoo.co.uk

Резюме

Результаты данного исследования показали высокую эффективность комбинации в одной форме двух активных субстанций – альверина (alverine) и симетикона (simeticone) – в лекарственном средстве Метеоспазмил по результатам самооценки пациентами с перекрытием симптомов необследованной диспепсии и неклассифицированным синдромом раздраженного кишечника, с положительным эффектом в 86,7% (95% ДИ Fisher's 78,6–92,5) случаев и высоким шансом (22,7 при 95% ДИ 8,9–58,4) наступления эффекта по сравнению с группой сравнения (лечение без применения Метеоспазмилла). Приверженность к лечению выше в 12 раз (Odds ratio) (95% ДИ 1,42–112,06) у леченных Метеоспазмиллом (85,7%, 95% ДИ 63,7–97,0) против группы сравнения (33,3%, 95% ДИ 7,5–70,1). Таким образом, Метеоспазмил может быть использован в качестве препарата первой линии при перекрытии диспепсии с неклассифицированным вариантом синдрома раздраженного кишечника, особенно в период выполнения и ожидания результатов уточняющего обследования пациентов. Продemonстрирована высокая степень безопасности данного лекарственного средства как по клиническим, так и по лабораторным показателям. Получены результаты, подтверждающие влияние Метеоспазмилла на скелетные мышцы, с достоверным увеличением силы сжатия кисти правой руки как на 2-й неделе лечения Метеоспазмиллом (увеличение на 0,4 кг), так и к 4-й неделе лечения (на 0,6 кг), по сравнению

с визитом без лечения (F -test ANOVA (2; 60) = 7,2; $p=0,0015$; Kruskal – Wallis test-H (2; 63) = 27,6161; $p=0,00001$). Примененный метод многофакторного дисперсионного анализа с моделью декомпозиции гипотезы подтвердил влияние Метеоспазмилла на повышение значений кистевой динамометрии на 28-й день приема (p тренд менее 0,001).

Достоинствами представленного исследования являются следующие характеристики: 1) получены новые данные в отношении варианта перекрытия необследованной диспепсии с неклассифицированным синдромом раздраженного кишечника; 2) самооценка пациентами эффективности при данном варианте расстройств ранее не изучалась; 3) Метеоспазмил показал большую эффективность в сравнении с мебеверином и дротаверином; 4) Метеоспазмил улучшал функциональное состояние скелетных мышц; 5) Метеоспазмил показал высокий профиль безопасности.

Ключевые слова: Метеоспазмил, необследованная диспепсия, неклассифицированный синдром раздраженного кишечника, перекрытие симптомов, эффективность, безопасность

Marakhouski Y., Zharskaya O., Karasiova G.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Efficacy and Safety Clarification of Alverin with Simethicone Combination in Dyspepsia with Intestinal Symptoms Overlap Syndrome by Available in Real Clinical Practice Indicators and Patients' Self-Assessment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Marakhouski Y. – general management of the study; analysis of the available preliminary results of studies on the syndrome of overlap in functional diseases of the digestive system, in order to control the conditions of the study and possible changes in the study plan, with the development of an adequate study design; identification and formulation of the conflict of current statements and results, in comparison with those assumed in this study, with an assessment of their novelty; development of an original research plan for the most effective testing of a new hypothesis; evaluation of the fidelity of the preliminary hypothesis, new facts and prospects for further research; the choice of adequate statistical analysis and models for comparing results to level confounding effects and increase the validity of the study results; there is no conflict of interest; Zharskaya O. – interpretation of the results of statistical analysis; graphical and numerical representation of the results of statistical analysis; comparison of the obtained results with those published earlier; identification and formulation of the conflict of current statements; Karasiova G. – evaluation of the discussion section in terms of clarifying contradictions and conflicting statements.

Submitted: 15.06.2022

Accepted: 10.07.2022

Contacts: marakhouski@yahoo.co.uk

Abstract

The study results showed the high efficiency of the combination in one form of two active substances – alverine (alverine) and simethicone (simeticone) – in the drug Meteospasmil according to the results of self-assessment by patients with overlapping symptoms of unexplored dyspepsia and unclassified irritable bowel syndrome, with a positive effect

of 86.7% (95% CI Fisher's 78.6–92.5) cases and a high Odds ratio (chance) (22.7, at 95% CI 8.9–58.4) of the effect compared with the control group (treatment without the use of Meteospasmil). Treatment adherence higher in 12 times (Odds ratio) (95% CI 1.42–112.06) with Meteospasmil (85.7% (95% CI 63.7–97.0)), versus the control group (33.3% (95% CI 7.5–70.1)). Thus, Meteospasmil can be used as a first-line drug in overlapping dyspepsia with an unclassified variant of irritable bowel syndrome, especially during the period of performing and waiting for the results of the patient's clarifying examination. A high safety degree of this drug has been demonstrated, both in terms of clinical and laboratory parameters. Results were obtained confirming the effect of Meteospasmil on skeletal muscles with a significant increase in the grip strength of the right hand both at the 2nd week of treatment with Meteospasmil (increase by 0.4 kg) and by the 4th week of treatment (by 0.6 kg), in contrast with comparison group (F-test ANOVA (2; 60) = 7.2; $p=0.0015$; Kruskal – Wallis test-H (2; 63) = 27.6161; $p=0.00001$). The applied method of multivariate analysis of variance with a hypothesis decomposition model confirmed the effect of Meteospasmil on the increase in the values of hand dynamometry on the 28th day of admission (p trend less than 0.001).

The advantages of the presented study are the following characteristics: 1) new data were obtained on the option of overlapping unexplored dyspepsia with unclassified irritable bowel syndrome; 2) patients' self-assessment of effectiveness in this variant of disorders was not previously studied; 3) Meteospasmil demonstrated greater efficiency in comparison with mebeverine and drotaverin; 4) Meteospasmil increased the functional state of skeletal muscles; 5) Meteospasmil showed a high safety profile.

Keywords: Meteospasmil, uninvestigated dyspepsia, unclassified irritable bowel syndrome, symptom overlap, efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время идет процесс разработки Римских критериев пятого пересмотра (Rome V, Disorders of Gut-Brain Interaction 5th Edition), с акцентом на ключевых позициях пересмотра ряда положений, среди которых значится устранение диагностических проблем при синдроме перекрытия (Address Diagnostic Overlap). В русскоязычной литературе такая группа расстройств (синдром перекрытия) имеет несколько обозначений: «сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта» (СФР-ЖКТ), «синдром перекреста», «коморбидные функциональные расстройства» [1]. При этом общепринятого обозначения этой группы расстройств пока нет, как нет и обобщенной международной их классификации, что создает существенные практические проблемы дифференциальной оценки синдрома перекрытия функциональных заболеваний органов пищеварения. С другой стороны, имеется практическая клиническая значимость функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР-ЖКТ), поскольку наличие «синдрома перекрытия» ухудшает течение и результаты лечения таких состояний [2, 3]. При этом в качестве наиболее часто встречающегося варианта перекрытия симптомов отмечается сочетание функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Таким образом, необходимы разработки по стратегии повышения точности диагностики синдрома перекрытия, эффективности и безопасности медикаментозного

лечения таких расстройств. Кроме того, с учетом наличия у таких пациентов психологических особенностей, существенной является ориентация в оценке эффективности и безопасности лечения на пациента, включая, при возможности, совместное с пациентом принятие решений (shared decision-making – SDM) и отчеты пациентов об исходах (самоотчеты) (patient-reported outcomes – PROs).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнение эффективности и безопасности применения комбинации альверина с симетиком при синдроме перекрытия диспепсии с симптомами, указывающими на сопряженность с кишечником, по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общий план исследования

Исследование выполнялось в соответствии с нормативными требованиями Республики Беларусь, а также соответствовало научной цели и значимости, осуществлялось в рамках общепринятой исследовательской практики, описанной в следующих документах: 1) Хельсинкская декларация 2008 года; 2) Руководство по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice), документ E6 (R1) версии 4 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH). Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом (ЛЭК). Общий план исследования представлен на рис. 1.

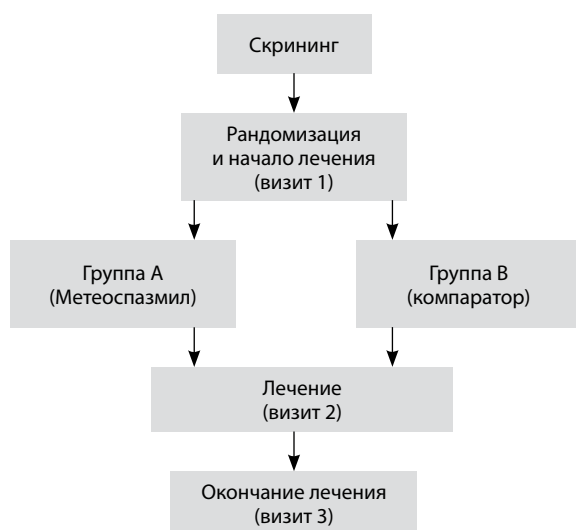


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. Study flow diagram

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие. Настоящее исследование было смоделировано как параллельное сравнительное в двух группах: исследуемое лекарственное средство (альверин с симетиконом – опытная группа А) в сравнении с комбинацией лекарственных средств – симетикон со спазмолитиком (мебеверин или дротаверин) (компаратор – контрольная группа В). У субъектов исследования не было в анамнезе и/или в качестве текущего диагноза проявлений, указывающих на клинически значимую патологию систем и органов. Допускалось наличие симптомов диспепсии, сочетающихся с симптомами, указывающими на расстройства кишечника. Первичные данные вносились в индивидуальную регистрационную карту (ИПК) (Case Report Form, CRF) на бумажном носителе.

Описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование включено 30 лиц из 75 обследованных. Для дополнительного контроля проведена оценка прогностической достаточности числа наблюдений, использован раздел программы WinPepi [4] – расчет численности групп (Sample size a difference between proportion) по прогнозируемой разности эффективности (А – 80%, В – 27%), при достоверности 0,05 и мощности 80%, с соотношением по численности А / В = 2. Получены следующие результаты: Required sample: Total 30 (20 in A, 10 in B), Expected precision: Approx. 95% CI for difference between proportions (D) = D – 0,402 to D + 0,402.

Выполнены 3 визита с контрольным обследованием: 1-й – исходный (до начала лечения), 2-й – контрольный с обследованием через 14 дней лечения, 3-й – окончательный (через 28 дней лечения). Дополнительная оценка через 2 недели после завершения лечения проводилась путем свободного опроса по телефону. Каждый участник группы А получал лекарственное средство Метеоспазмил (альверин с симетиконом) в соответствии с инструкцией (1 капсула до 10 часов утра и 1 капсула в период 18.00–20.00). Участники группы В получали симетикон (simeticone) по 160 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки в сочетании с мебеверина гидрохлоридом по 200 мг 2 раза в сутки или дротаверином (drotaverine) 80 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки. На визите 2 и 3 исследования проводился контрольный опрос о выполнении режима и дозы приема лекарственных средств.

До назначения лекарственных средств (на 1-м визите) проведена рандомизация с использованием программы WinPepi, раздел Balance randomization: Balanced

Таблица 1
Распределение для рандомизации
Table 1
Distribution for randomization

1: B	2: A	3: A	4: A	5: A	6: A	7: A
8: B	9: B	10: B	11: A	12: B	13: A	
14: A	15: B	16: A	17: A	18: A	19: A	
20: A	21: B	22: A	23: A	24: A	25: A	
26: B	27: B	28: A	29: A	30: B		

Примечание: всего – группа А – 20 человек, группа В – 10 человек.

allocation of 30 subjects to groups A and B: relative sizes 2:1. В табл. 1 представлено распределение для рандомизации.

После рандомизации (до начала лечения) один пациент настаивал на участии в группе лечения препаратом Метеоспазмил (группа А) и категорически отказался от участия в группе В. Таким образом, в группу А был включен 21 пациент, в группе В – 9 пациентов.

В исследовании данные не маскировались.

Субъекты исследования

Группа А. Рост: среднее 169,9 (95% ДИ 165,2–174,5), медиана 167 (Q-25–Q-75 = 164–175); вес: среднее 77,8 (95% ДИ 69,5–86,1), медиана 77 (Q-25–Q-75 = 62–86); возраст: 46,5 (95% ДИ 39,7–53,4), медиана 45 (Q-25–Q-75 = 31–60).

В группе А 23,8% (95% ДИ (Fisher's) 11,3–52,2%) – лица мужского пола. В группе 5 добровольцев курят, что составляет 23,8% (95% ДИ (Fisher's) 8,2–47,2%).

Группа В. Рост: среднее 170,0 (95% ДИ 164–176), медиана 172 (Q-25–Q-75 = 164–173); вес: среднее 71,9 (95% ДИ 60,2–83,7), медиана 71 (Q-25–Q-75 = 62–80); возраст: 45,4 (95% ДИ 35,0–55,9), медиана 49 (Q-25–Q-75 = 37–53).

В группе В 11,1% (95% ДИ (Fisher's) 0,3–48,2%) – лица мужского пола. В группе 1 курильщик, что составляет 11,1% (95% ДИ (Fisher's) 0,3–48,2%).

Сопоставление результатов анализа в группах А и В показало отсутствие статистически достоверной разницы в росте, весе и возрасте. Разница имеется по числу курящих: в группе А отмечено большее число курящих.

Анализ употребления алкогольных напитков проводился на основе критериев, изложенных в публикациях [5, 6] и позволяющих оценить ситуацию по следующим характеристикам: трезвенники, малопьющие, среднепьющие и злоупотребляющие. Полученные результаты: прием алкоголя несколько раз в месяц – 24,4% (95% ДИ 12,9–39,5), несколько раз в год – 55,6% (95% ДИ 40,0–70,4), никогда не пьющие – 15,6% (95% ДИ 6,5–29,5); они характеризуют данную группу добровольцев как группу трезвенников и малопьющих лиц, не превышающих толерантный уровень потребления алкогольных напитков. Употребление алкогольных напитков в течение последних 7 дней до первого визита и в период исследования не зарегистрировано.

Особенности методологии и методы исследования

Выбор группы для включения в исследование проводили путем анкетирования с учетом основных критериев Римского IV консенсуса. Так, для диспепсии учитывали следующие симптомы: боль и/или жжение в эпигастрии, раннее насыщение, сытость после приема пищи, дискомфорт (консенсус Объединенной европейской гастроэнтерологической организации (UEG) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM) по функциональной диспепсии, п. 1.2) [7]. Детализация симптомов проводилась по модифицированному Лидскому опроснику по диспепсии, валидированному на более чем 18 000 случаев [8]. Фактически выбирались пациенты с необследованной диспепсией (НД) с исключением симптомов тревоги. Дополнительно использовали анкетирование по основным критериям, рекомендованным Римским IV консенсусом для заболеваний кишечника [9, 10]. При этом исключались пациенты с кишечными симптомами, связанными с органической причиной,

или с полным соответствием критериям хорошо дифференцированных вариантов функциональных кишечных расстройств (СРК с диареей, СРК с запорами, СРК смешанный, функциональный запор и диарея). Для повышения уверенности в отсутствии патологии кишечника на этапе рандомизации проводили определение кальпротектина в кале. Фактически пациенты соответствовали Римским критериям IV для неуточненного функционального расстройства кишечника (СРК неспецифический/неуточненный), и симптомы появились не менее чем 3 месяца назад [11, 12]. Выполнялись следующие критерии Римского IV консенсуса, соответствующие неуточненному (неспецифическому) расстройству кишечника (Rome IV Unspecified Bowel Disorder): 1 или более других ключевых симптомов (боль в животе, вздутие живота / вздутие, запор или диарея) присутствовали на минимальном пороге диагностической частоты для этих расстройств за последние 3 месяца, но не было критериев для постановки диагноза любого из специфических расстройств кишечника [13].

Таким образом, общая клиническая характеристика субъектов исследования может быть обозначена как пациенты с необследованной диспепсией (НД), перекрывающейся неуточненным функциональным расстройством кишечника в виде СРК неспецифического (СРК-Н). Используемая клинически ориентированная (по симптомам) оценка положительно характеризуется Национальным институтом охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence – NICE) США, эксперты которого рекомендуют врачам общей практики применять в лечении пациентов подход, ориентированный на симптомы [14], который согласуется с заключениями о том, что преимущественно симптоматика, а не эндоскопическая картина является лучшим ориентиром при оценке ответа на терапию.

Оценка эффективности лечения базировалась на самооценке пациентов (самоотчетах) (patient-reported outcomes – PROs), которая проведена во время заключительного визита лечения (визит 3). Детализация эффектов проводилась на основании специальной анкеты самооценки (medication and treatment satisfactory questionnaires – TSQ), валидированной на 18 724 случаях в ранее проведенном исследовании [8]. Удовлетворенность пациентов эффектами оценивалась по уровню согласия («Полностью согласен», «Согласен») или несогласия («Не согласен», «Полностью не согласен») по 7 отдельным позициям утверждений, представленных в табл. 2, 3 и 4.

Дополнительно, с учетом особенностей действия альверина, у участников исследования проводили кистевую динамометрию.

Для оценки безопасности и переносимости лечения определяли на всех визитах ряд показателей, доступных в рутинной клинической практике: биохимические показатели крови, гематологические показатели крови, показатели общего анализа мочи. При проведении биохимического анализа использовали методы количественного определения компонентов в сыворотке крови. Анализ проводили на биохимических анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), ФП-901 (Финляндия) с использованием диагностических наборов SPINREACT (Испания), Analytik Jena AG (Германия). В ходе выполнения исследования были определены следующие биохимические показатели сыворотки крови: билирубин общий (БО) и билирубин связанный (БС), общий холестерин (ОХ), креатинин, мочевая кислота, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (АСТ, АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), панкреатическая

амилаза. Для определения концентрации ОХ в сыворотке крови использовался энзиматический метод Триндера (1969). Определение активности ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ проводили кинетическими методами. Высокочувствительный С-реактивный белок крови определяли набором реагентов для высокочувствительного иммуноферментного определения концентрации С-реактивного белка (СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный, № РЗН 2016/3872). На визите рандомизации всем пациентам определяли СРБ, при значениях менее 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа – только таких пациентов включали в исследование.

Кальпротектин в кале определяли набором экспресс-тестов для полуколичественной оценки кальпротектина Actim Calprotectin, используя отсекающее значение 50 мкг/л для исключения воспалительного процесса в кишечнике, и только пациентов с показателем в пределах референтного значения включали в исследование.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica-6 версии 6.1, серия 1203d, WinPepi (2004), программы NCSS 2004 R., с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа на персональном компьютере.

Все данные клинического исследования проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого применяли количественный тест Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk W), строили квантильные графики, сопоставляли гистограмму распределения изучаемого показателя с теоретической кривой нормального распределения при оцененных значениях среднего и стандартного отклонения. При значении теста, существенно превышающем принятый за критический уровень значимости $p=0,05$, а также при отсутствии существенных отклонений от прямой на квантильных графиках считали, что нет оснований отвергать предположение о соответствии изучаемого параметра Гауссовому распределению. При значениях теста, близких к критическому значению, решение о соответствии распределения принимали на основании вида квантильных графиков. Дополнительно нормальность распределения оценивалась по семи критериям: Shapiro – Wilk W, Anderson – Darling, Martinez – Iglewicz, Kolmogorov – Smirnov, D'Agostino Skewness, D'Agostino Kurtosis, D'Agostino Omnibus. Окончательное решение о нормальности распределения принималось с учетом всех критериев, но при разных вариантах значений преимущество отдавалось двум критериям – Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk W) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov).

При значительных отклонениях распределения от Гауссова делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, двойное логарифмирование, вычисление обратных значений. Распределение полученных значений изучалось, и на основании этого принималось решение об использовании в дальнейшем параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его преобразования) распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения с доверительным интервалом, при необходимости – стандартного отклонения. В противном случае данные представлялись в виде медианы и квантилей и/или процентилей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности лечения на основе самооценки пациентами

Анкетирование, пункт № 1 «Оцените, пожалуйста, степень облегчения симптомов, которая достигается после проведения лечения препаратом Метеоспазмил», показало следующие результаты: в 5 случаях из 21 (23,8%, 95% ДИ (Fisher's) 8,2–47,2) облегчение умеренное, в 11 (52,4%, 95% ДИ (Fisher's) 29,8–74,3) – значительное, в 5 случаях (23,8%, 95% ДИ (Fisher's) 8,2–47,2) полностью устранены симптомы. Таким образом, выраженный положительный эффект лечения Метеоспазмилем отметили 76,2% (95% ДИ (Fisher's) 52,8–91,8) участников исследования.

В табл. 2 представлены суммарные результаты самооценки в группе А (лечение Метеоспазмилем) по другим пунктам анкеты.

Как следует из табл. 2, быстротой наступления положительного эффекта Метеоспазмиле удовлетворены 95,2% (95% ДИ 76,2–99,9) пациентов, уменьшение симптомов отметили 95,2% (95% ДИ 76,2–99,9) участников исследования, улучшение самочувствия – 85,7% (95% ДИ 63,7–97,0).

Уверенность в том, что Метеоспазмил будет и дальше положительно действовать, отметил 81% (95% ДИ 58,1–94,6) участников, легкость приема – 100%, намерение и дальше принимать это лекарственное средство – 85,7% (95% ДИ 63,7–97,0) респондентов.

Таким образом, лечение лекарственным средством Метеоспазмил приводило к достоверному уменьшению симптомов и сопровождалось существенным улучшением самочувствия пациентов.

Таблица 2
Результаты самооценки участников исследования группы А
Table 2
Results of self-assessment of group A study participants

Пункт анкеты	Данные суммарной оценки (число лиц)	Доля в % и 95% ДИ (Exact 95% CI (Fisher's))
1. Я удовлетворен(-а) быстротой действия		
Полностью согласен	11	52,4% (29,8–74,3)
Согласен	9	42,9% (21,8–66,0)
Затрудняюсь ответить	1	4,8% (0,1–23,8)
Не согласен		
Полностью не согласен		
2. В общем я удовлетворен(-а) тем, насколько хорошо лекарственное средство уменьшает беспокоящие меня симптомы		
Полностью согласен	11	52,4% (29,8–74,3)
Согласен	9	42,9% (21,8–66,0)
Затрудняюсь ответить	1	4,8% (0,1–23,8)
Не согласен	0	
Полностью не согласен	0	
3. Я уверен(-а), что при приеме данного лекарственного средства мое самочувствие улучшится		
Полностью согласен	10	47,6% (25,7–70,2)
Согласен	8	38,1% (18,1–61,6)
Затрудняюсь ответить	3	14,3% (3,0–36,3)
Не согласен	0	
Полностью не согласен	0	

Окончание таблицы 2

Пункт анкеты	Данные суммарной оценки (число лиц)	Доля в % и 95% ДИ (Exact 95% CI (Fisher's))
4. Я уверен(-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		
Полностью согласен	11	52,4% (29,8–74,3)
Согласен	6	28,6% (11,3–52,2)
Затрудняюсь ответить	4	19,0% (5,4–41,9)
Не согласен	0	
Полностью не согласен	0	
5. Данное лекарственное средство легко принимать (нет неприятных ощущений)		
Полностью согласен	19	90,5% (69,6–98,8)
Согласен	2	9,5% (1,2–30,4)
Затрудняюсь ответить	0	
Не согласен	0	
Полностью не согласен	0	
6. Я буду продолжать принимать данное лекарственное средство для уменьшения беспокоящих меня симптомов		
Полностью согласен	12	57,1% (34,0–78,2)
Согласен	6	28,6% (11,3–52,2)
Затрудняюсь ответить	3	14,3% (3,0–36,3)
Не согласен	0	
Полностью не согласен	0	

В табл. 3 представлены результаты самооценки группы сравнения (группа В – группа сравнения (лечение компаратором)).

Проведено сопоставление по многопольным частотным таблицам отличий группы А в сравнении с группой В, результаты представлены в табл. 4.

Шансы на положительный исход лечения в группе А (у принимавших Метеоспазмил) превышают аналогичные шансы в сравнении с группой В (другие препараты): по облегчению симптомов – в 11,2 раза (95% ДИ 1,4–131,2), по скорости действия – в 73,5 (95% ДИ 4,4–3456,4), по удовлетворенности уменьшением симптомов – в 42,0 (95% ДИ 2,9–2017,7), уверенности в эффекте – в 34,0 (95% ДИ 2,7–1593,0), по намерению продолжать прием – в 12,0 (95% ДИ 1,4–112,1) раза.

Кластерный анализ частот ответов суммарно по 5 (1–5) вопросам разности между группами А и В: Clusters (кластеры): А = 5; B5 Observations (наблюдений – N): А = 105; В = 45. «Yes» observations (положительный ответ): А – 91; В – 10. Rate of «Yes» observations (частота положительных оценок): А – 86,7% (95% ДИ Fisher's 78,6–92,5) и В – 22,22% (95% ДИ Fisher's 11,2–37,1). Достоверность по методу Donald – Donner (method): хи-квадрат (Chi-square) = 52,92 (1 d.f.), P=0,0001, отношение шансов (Odds ratio – OR) (А:В) = 22,7 (Approx. 95% CI 8,9–58,4). Таким образом, шанс на положительный исход лечения суммарно по позициям 1–5 анкеты самооценки в группе А (леченных Метеоспазмиллом) превышает шансы на исход в сравнении с группой В (другие препараты) в 22,7 раза при 95% ДИ 8,9–58,4.

С использованием полученных результатов кластерного анализа суммарно по 5 позициям анкеты самооценки (группа А – 86,7%, группа В – 22,7%, OR=22,7) проведен анализ достаточности мощности исследования (Power test: comparison

Таблица 3

Результаты самооценки участников исследования группы В

Table 3

The results of the self-assessment of the participants of the study group В

Пункт анкеты	Данные суммарной оценки (число лиц)	Доля в % и 95% ДИ
1. Оцените, пожалуйста, степень облегчения симптомов, которая достигается после проведения лечения		
Облегчение отсутствует	2	22,2% (2,8–60,0)
Облегчение незначительное	2	22,2% (2,8–60,0)
Облегчение умеренное	3	33,3% (7,5–70,1)
Облегчение значительное	1	11,1% (0,3–48,2)
Полностью устраняет симптом	1	11,1% (0,3–48,2)
2. Я удовлетворен(-а) быстротой действия		
Полностью согласен		
Согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Затрудняюсь ответить	5	55,5% (21,2–86,3)
Не согласен	0	
Полностью не согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
3. В общем я удовлетворен(-а) тем, насколько хорошо лекарственное средство уменьшает беспокоящие меня симптомы		
Полностью согласен		
Согласен	3	33,3% (7,5–70,1)
Затрудняюсь ответить	4	44,4% (13,7–78,8)
Не согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Полностью не согласен		
4. Я уверен(-а), что при приеме данного лекарственного средства мое самочувствие улучшится		
Полностью согласен		
Согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Затрудняюсь ответить	5	55,5% (21,2–86,3)
Не согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Полностью не согласен		
5. Я уверен(-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		
Полностью согласен		
Согласен	1	11,1% (0,3–48,2)
Затрудняюсь ответить	3	33,3% (7,5–70,1)
Не согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Полностью не согласен	3	33,3% (7,5–70,1)
6. Данное лекарственное средство легко принимать (нет неприятных ощущений)		
Полностью согласен	7	77,7% (40,0–97,2)
Согласен	2	22,2% (2,8–60,0)
Затрудняюсь ответить		
Не согласен		
Полностью не согласен		
7. Я буду продолжать принимать данное лекарственное средство для уменьшения беспокоящих меня симптомов		
Полностью согласен		
Согласен	1	11,1% (0,3–48,2)
Затрудняюсь ответить	2	22,2% (2,8–60,0)
Не согласен	3	33,3% (7,5–70,1)
Полностью не согласен	3	33,3% (7,5–70,1)

Таблица 4
 Результаты самооценки участников исследования группы В
 Table 4
 The results of the self-assessment of the participants of the study group B

Пункт анкеты	Шанс в пользу группы А Odds ratio (A:B)	95% ДИ (Fisher's exact confidence intervals)
1. Оцените, пожалуйста, степень облегчения симптомов, которая достигается после проведения лечения	11,20 [reciprocal 0,09]	1,37–131,19
2. Я удовлетворен(-а) быстротой действия	73,5 [reciprocal 0,01]	4,43–3456,40
3. В общем я удовлетворен(-а) тем, насколько хорошо лекарственное средство уменьшает беспокоящие меня симптомы	42,0	2,89–2017,68
4. Я уверен(-а), что при приеме данного лекарственного средства мое самочувствие улучшится	21,00 [reciprocal 0,05]	2,18–262,52
5. Я уверен(-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать	34,00 [reciprocal 0,03]	2,74–1593,04
6. Данное лекарственное средство легко принимать (нет неприятных ощущений)	Не определяется	0,06 to infinity
7. Я буду продолжать принимать данное лекарственное средство для уменьшения беспокоящих меня симптомов	12,00 [reciprocal 0,08]	1,42–112,06

of proportion, при significant of level 5% for 2 side and 2,5% for 1 side). Получены следующие результаты: POWER OF EXACT TESTS: Fisher's test: 89,45%, Mid-P test: 93,70%; POWER OF CHI-SQUARE TEST: continuity-corrected: 8,08%, not continuity-corrected: 96,18%. Таким образом, мощность исследования выше 80%, т. е. достаточная для объективной оценки.

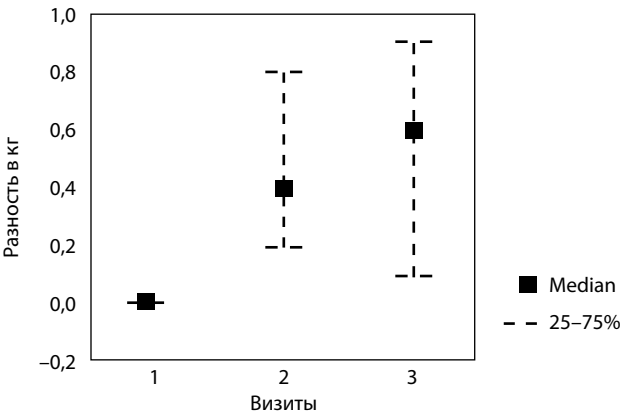


Рис. 2. Разность в значениях кистевой динамометрии (визит 2 минус визит 1 и визит 3 минус визит 1) в группе А (лечение Метеоспазмил)

Примечания: Median – медиана, 25%–75% – квантили.

Fig. 2. Difference in values of carpal dynamometry (visit 2 minus visit 1 and visit 3 minus visit 1) in group A (treatment with Meteospasmil)

Далее последовательно представлены результаты статистического анализа данных силы сжатия кистевого динамометра в килограммах.

На рис. 2 представлены результаты разности в значениях кистевой динамометрии между визитами 2 и 3 минус значения на визите 1 в группе А.

Статистический анализ показал наличие достоверного увеличения силы сжатия кисти правой руки на 2-м визите на 0,4 кг и на 3-м визите на 0,6 кг по сравнению с 1-м визитом. Разность в кг по визитам: F-test ANOVA (2; 60) = 7,2; $p=0,0015$; Kruskal – Wallis test-H (2; 63) = 27,6161; $p=0,00001$. Примененный метод многофакторного дисперсионного анализа с моделью декомпозиции гипотезы и параметризацией сигмы позволил установить достоверное влияние приема Метеоспазмилла на повышение значений кистевой динамометрии на 28-й день приема, p тренд менее 0,001.

При этом в группе В обнаружено достоверное снижение силы сжатия кисти на втором и третьем визитах по сравнению с первым: медиана при 25/75 квартилях на 2-м визите –0,9 (–1,2–0,0), на 3-м визите –0,9 (–1,3 – –0,1). Разность в кг по визитам: F-test ANOVA (2; 24) = 6,4; $p=0,0059$; Kruskal – Wallis test-H (2; 27) = 10,8; $p=0,0045$.

Оценка безопасности

Клинических проявлений нежелательных реакций не было зарегистрировано в обеих группах.

В табл. 5 представлены результаты описательной статистики лабораторно-биохимических данных в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности.

Сопоставление по визитам показывает отсутствие достоверной разности (p тренд более 0,05) в содержании в крови общего белка, общего и связанного (прямого) билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина, высокочувствительного СРБ и активности ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ.

Таблица 5
Результаты описательной статистики лабораторно-биохимических данных в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности

Table 5

The results of descriptive statistics of laboratory and biochemical data in group A for each visit individually and for all visits in aggregate

Визиты	Среднее	Доверительный интервал (ДИ)		Число (N)	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Белок крови (г/л, референтные значения – 65 до 85 г/л)							
1	72,8	71,4	74,2	30	71	73,35	74,7
2	72,2	71,0	73,3	30	69,8	72,15	74,5
3	71,0	69,9	72,1	30	69,4	70,9	71,9
Вся группа	72,0	71,3	72,7	90	69,9	71,65	73,9
Билирубин общий (мкмоль/л, отсекающее значение – 21)							
1	13,5	11,6	15,3	29	9,8	11,7	15,9
2	12,4	10,1	14,8	30	9,2	10,8	14,6
3	12,5	9,5	15,5	30	8,9	10,6	12,6
Вся группа	12,8	11,4	14,1	89	9,2	11,1	14,6

Уточнение эффективности и безопасности комбинации альверина с симетиком при синдроме перекрытия диспепсии с кишечными симптомами по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами

Окончание таблицы 5

Визиты	Среднее	Доверительный интервал (ДИ)		Число (N)	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Креатинин (мкмоль/л, отсекающее значение – 80)							
1	80,1	74,2	86,0	30	67,6	79,05	88,6
2	79,4	73,8	85,0	30	69,7	76,55	85,8
3	80,2	73,8	86,6	30	66,1	79,1	87,5
Вся группа	79,9	76,6	83,2	90	67,6	78,15	86,7
Мочевина (ммоль/л, отсекающее значение – 6,7)							
1	5,2	4,8	5,7	30	4,1	5	6,2
2	5,1	4,6	5,6	29	4	5	5,7
3	5,1	4,6	5,6	30	4,4	4,8	5,8
Вся группа	5,1	4,9	5,4	89	4,2	5	6,1
Глюкоза (ммоль/л, референтные значения – 3,5–5,7)							
1	5,9	5,2	6,6	28	5,2	5,4	6,1
2	5,6	5,2	6,0	30	5,1	5,4	5,8
3	5,4	4,9	6,0	30	4,9	5,3	5,5
Вся группа	5,6	5,3	6,0	88	5,1	5,3	5,6
Амилаза (панкреатическая) (ЕД/л, отсекающее значение – 60)							
1	51,7	44,4	59,0	28	38,2	51,0	59,3
2	55,4	49,5	61,3	28	44,9	55,2	65,5
3	53,5	46,7	60,2	27	38,4	54,7	64,4
Вся группа	53,5	49,8	57,2	83	41,7	51,7	63,6
АСТ (МЕД/л, отсекающее значение – 40 ЕД/л)							
1	22,9	20,2	25,6	29	17,5	21,2	25,9
2	22,9	19,8	26,0	30	17,6	20,3	27,4
3	22,4	20,0	24,9	30	17,8	19,5	26,0
Вся группа	22,8	21,2	24,3	89	17,6	20,2	26,0
АЛТ (МЕД/л, отсекающее значение – 31 ЕД/л)							
1	27,2	18,9	35,5	30	12,6	18,6	29,8
2	23,3	16,9	29,8	30	13,1	16,0	30,4
3	22,0	16,9	27,2	30	12,9	17,6	25,0
Вся группа	24,2	20,4	28,0	90	12,9	17,9	29,0
ЩФ (МЕД/л, отсекающее значение – 105 ЕД/л)							
1	64,6	56,0	73,3	29	49,5	57,1	69,6
2	64,2	57,7	70,6	30	52,3	63,8	72,1
3	66,6	58,4	74,8	29	51,3	60,0	78,5
Вся группа	65,1	60,8	69,5	88	50,35	61,2	78,0
Холестерин (ммоль/л, отсекающее значение – 5,2)							
1	5,9	5,3	6,4	29	5,0	5,5	6,8
2	5,6	5,2	6,0	29	4,9	5,1	6,1
3	5,6	5,2	6,0	29	4,7	5,4	6,0
Вся группа	5,7	5,4	6,0	87	4,9	5,4	6,2
Высокочувствительный СРБ (мг/л, отсекающее значение – 5,0)							
1	2,7	1,5	3,9	29	0,9	1,5	3
2	2,7	1,6	3,7	29	0,7	1,4	3,1
3	2,7	1,7	3,7	27	1	1,9	3,1
Вся группа	2,7	2,1	3,3	85	0,9	1,6	3,1

Следует обратить внимание на то, что ни по одному из всех показателей не обнаружено значений средней и медианы, выходящих за пределы верхних референтных значений. Тем не менее по показателям верхних значений 95% ДИ и/или 75-го квартиля креатинина, глюкозы, амилазы, холестерина и АЛТ имеются значения, превышающие верхние референтные. Для уточнения возможной связи с лечением требовалась оценка по частоте встречаемости повышенных значений на 2-м и 3-м визитах в сравнении с 1-м.

Креатинин выше 80 мкмоль/л отмечен у 5 субъектов (23,8% при 95% ДИ 8,2–47,2) из 21 участника группы А на трех визитах – все лица мужского пола, для которых верхним референтным является значение 110 мкмоль/л, превышения этого уровня не отмечено.

Глюкоза выше 5,5 ммоль/л зарегистрирована на 1-м визите в 7 (33,3, 95% ДИ 15,9–55,1) случаях, на втором визите – в 7 случаях (в тех же, что и на 1-м визите), на третьем визите в 2 случаях (9,5%, 95% ДИ 1,2–30,4) из 21, но статистическая разность не является достоверной ($\text{Chi-square} = 3,451$, $P=0,063$).

Амилаза выше 60 ЕД/л обнаружена на трех визитах у 5 (23,8%, 95% ДИ 8,2–47,2) одних и тех же пациентов. Повышения амилазы на 2-м и 3-м визитах по сравнению с 1-м (до начала лечения) не обнаружено.

АЛТ выше верхнего референтного значения (31 ЕД/л) обнаружена в 4 случаях (19%, 95% ДИ 5,4–41,9) на трех визитах. При этом во всех случаях сравнение значений АЛТ показывает снижение значений на 2-м и 3-м визитах по сравнению с первым осмотром. Повышения значений АЛТ более чем на 10% (ошибка метода) от уровня на первом визите не обнаружено.

Повышенные значения холестерина (выше 5,5 ммоль/л) зарегистрированы у 6 пациентов (28,6%, 95% ДИ 11,3–52,2) на всех трех визитах, при этом без достоверного увеличения на 2-м и 3-м визитах по сравнению с 1-м. Вышеизложенное показывает отсутствие повышенных значений лабораторно-биохимических показателей на фоне лечения альверином с симетиконом (Метеоспазмил) по сравнению с периодом до начала лечения.

В табл. 6 представлены результаты описательной статистики лабораторно-биохимических данных в группе В по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности.

В группе сравнения (лечение другим вариантом) сопоставление по визитам проводилось по медиане и квартилям, с учетом распределения, отличного от нормального, и числа наблюдений. Сопоставление по визитам показывает отсутствие достоверной разницы (p тренд более 0,05) в содержании в крови общего белка, общего и связанного (прямого) билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина, высокочувствительного СРБ и активности ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ. Следует обратить внимание на то, что ни по одному из всех показателей не обнаружено значений медианы, выходящих за верхние референтные значения. Тем не менее по показателям верхних значений 75-го квартиля креатинина, глюкозы, амилазы, холестерина имеются значения, превышающие верхние допустимые пределы. Для уточнения возможной связи с лечением проведена оценка по частоте встречаемости повышенных значений на 2-м и 3-м визитах в сравнении с 1-м.

Повышенные значения креатинина обнаружены у 4 субъектов (44,4%, 95% ДИ 13,7–78,8), при этом у одного имелось повышение показателя более 10 мкмоль/л

Уточнение эффективности и безопасности комбинации альверина с симетиком при синдроме перекрытия диспепсии с кишечными симптомами по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами

Таблица 6

Результаты описательной статистики лабораторно-биохимических данных в группе В по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности

Table 6

The results of descriptive statistics of laboratory and biochemical data in group B for each visit separately and for all visits in aggregate

Визиты	Среднее	Доверительный интервал (ДИ)		Число (N)	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Белок крови (г/л, референтные значения – 65 до 85 г/л)							
1	74,4	72,5	76,2	9	73,5	73,7	76
2	72,6	70,0	75,2	9	69,8	70,6	75,8
3	71,4	69,0	73,8	9	69,9	70,6	71,7
Вся группа	72,8	71,6	74,0	27	69,9	71,9	75,8
Билирубин общий (мкмоль/л, отсекающее значение – 21)							
1	11,4	8,9	13,9	9	9	11,1	13,2
2	10,4	7,8	13,0	9	8	9,4	13,4
3	15,0	4,3	25,6	9	8,3	9,8	11,3
Вся группа	12,3	8,9	15,6	27	8,3	9,8	13,4
Билирубин связанный (мкмоль/л, отсекающее значение – 5,1)							
1	2,5	1,6	3,4	9	1,8	2,4	3,2
2	2,4	1,6	3,2	9	1,7	2,3	2,9
3	3,2	1,0	5,3	9	1,8	2	2,7
Вся группа	2,7	2,0	3,4	27	1,7	2,3	3,1
Креатинин (мкмоль/л, отсекающее значение – 80)							
1	75,6	67,8	83,3	9	67,6	76,6	83,4
2	73,9	65,6	82,3	9	64,4	74,9	76,6
3	77,2	68,9	85,5	9	69,9	78,5	79,8
Вся группа	75,6	71,5	79,6	27	67,6	75,3	83,4
Мочевина (ммоль/л, отсекающее значение – 6,7)							
1	5,3	4,3	6,3	9	4,3	5	5,8
2	5,3	4,0	6,5	9	4,5	5	6,3
3	5,3	4,1	6,4	9	4,5	4,7	6,3
Вся группа	5,3	4,7	5,8	27	4,3	5	6,3
Глюкоза (ммоль/л, референтные значения – 3,5–5,7)							
1	5,1	4,9	5,4	9	5,0	5,2	5,3
2	5,4	5,1	5,7	9	5,2	5,4	5,6
3	5,5	5,1	5,8	9	5,3	5,4	5,8
Вся группа	5,3	5,2	5,5	27	5,0	5,3	5,6
Амилаза (панкреатическая) (ЕД/л, отсекающее значение – 60)							
1	53,4	35,2	71,5	9	37,6	49,8	51,8
2	54,1	38,9	69,4	9	42,2	47,8	57,9
3	53,7	36,6	70,7	8	39,2	45,1	69,0
Вся группа	53,7	45,4	62,0	26	37,6	47,1	57,9
АСТ (МЕД/л, отсекающее значение – 40 ЕД/л)							
1	23,1	18,5	27,7	9	18,8	22,2	23,9
2	25,6	15,5	35,8	9	17,1	20,2	30
3	24,3	18,5	30,2	9	18,8	21,8	32,3
Вся группа	24,4	20,8	28,0	27	18	21,7	30,5



Окончание таблицы 6

Визиты	Среднее	Доверительный интервал (ДИ)		Число (N)	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
АЛТ (МЕД/л, отсекающее значение – 31 ЕД/л)							
1	27,8	8,1	47,5	9	16,1	17,9	26,9
2	26,6	9,4	43,8	9	13,5	14,4	36
3	25,3	10,4	40,2	9	15	19,3	22,6
Вся группа	26,6	18,0	35,2	27	14,1	16,8	29,8
ЩФ (МЕД/л, отсекающее значение – 105 ЕД/л)							
1	65,1	46,3	83,9	9	47,6	51,4	78,4
2	66,0	48,9	83,2	9	49,3	67,2	82
3	67,6	45,3	90,0	9	43,8	60,6	78,5
Вся группа	66,2	56,6	75,9	27	47,1	60,6	82
Холестерин (ммоль/л, отсекающее значение – 5,2)							
1	6,2	5,4	7,0	8	5,5	6,0	7,0
2	5,9	5,0	6,7	9	5,0	5,6	6,8
3	5,9	5,2	6,5	8	5,4	5,6	6,2
Вся группа	6,0	5,6	6,4	25	5,5	5,6	6,8
Высокочувствительный СРБ (мг/л, отсекающее значение – 5,0)							
1	1,7	0,4	2,9	9	0,6	1	2,1
2	2,1	0,5	3,8	9	0,5	1,4	2,2
3	1,8	0,6	2,9	9	0,6	1	2,4
Вся группа	1,9	1,2	2,5	27	0,5	1	2,4

после начала лечения на 2-м и 3-м визитах по сравнению с 1-м. Таким образом, имела место нежелательная реакция (11,1%, 95% ДИ 0,3–48,2). Глюкоза крови повышена (более 5,5 ммоль/л) у 5 пациентов (55,6%, 95% ДИ 21,2–86,3). При этом во всех случаях повышенные значения отмечены на 2-м и 3-м визитах, т. е. на фоне лечения: в 3 случаях не более чем на 0,5 ммоль/л, в 2 случаях – более 1,0 ммоль/л. Таким образом, имеется нежелательная реакция в виде гипергликемии легкой степени в 2 случаях (22,2%, 95% ДИ 0,3–60,0). Повышение уровня амилазы отмечено в 2 случаях (22,2%, 95% ДИ 0,3–60,0), при этом на всех трех визитах, без увеличения на 2-м и 3-м визитах в сравнении с 1-м. Холестерин выше 5,5 ммоль/л обнаружен у 5 пациентов (55,6%, 95% ДИ 21,2–86,3), без увеличения на 2-м и 3-м визитах в сравнении с 1-м.

Общее число нежелательных реакций по лабораторно-биохимическим показателям составило 3 (33,3, 95% ДИ 0,7–70,1).

Сопоставление нежелательных реакций методом четырехпольной таблицы (2×2 Table) по лабораторно-биохимическим показателям крови группы А и В показало достоверно более высокий шанс их возникновения (10,9) в группе сравнения (группа В) по сравнению с основной группой (группа А): Chi-square (df=1) = 4,45, p=0,03; V-square (df=1) 4,30, p=0,04; Peto Odds Ratio (A:B) = 10,9 [reciprocal = 0,09], Confidence intervals: 95% = 1,14–104,44.

Анализ гематологических показателей

В табл. 7 представлены результаты описательной статистики гематологических данных в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности.

Уточнение эффективности и безопасности комбинации альверина с симетиком при синдроме перекрытия диспепсии с кишечными симптомами по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами

Таблица 7
Результаты описательной статистики гематологических данных в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности
Table 7
The results of descriptive statistics of hematological data in group A for each visit individually and for all visits in aggregate

Визиты	Среднее	Доверительный интервал		N	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, референтные значения – 2–15 мм Нг)							
1	12,6	9,1	16,1	21	7	10	15
2	10,9	7,5	14,3	20	5,5	8,5	15
3	10,5	7,7	13,3	21	8	9	11
Все визиты	11,3	9,6	13,1	62	6	9,5	14
Лейкоциты (референтные значения – 3,5–11×10 ⁹ /л)							
1	6,0	5,3	6,7	21	5,1	5,6	6,6
2	5,9	5,3	6,6	20	4,8	5,9	6,9
3	6,1	5,6	6,7	21	5,5	6,1	7,1
Все визиты	6,0	5,7	6,4	62	4,9	5,9	6,9
Эритроциты (референтные значения – 4–5×10 ¹² /л)							
1	4,7	4,5	4,8	21	4,4	4,7	4,9
2	4,8	4,5	5,0	20	4,4	4,7	5,0
3	4,7	4,6	4,9	21	4,5	4,8	5,0
Все визиты	4,7	4,6	4,8	62	4,4	4,7	5,0
Гемоглобин (референтные значения – 135–160 г/л)							
1	140,5	135,1	145,8	21	135	141	146,0
2	140,6	134,7	146,4	20	135	140,5	148,5
3	142,8	137,4	148,2	21	137	140	148,0
Все визиты	141,3	138,3	144,3	62	135	140	148,0
Гематокрит (референтные значения – 0,36–0,48)							
1	0,41	0,40	0,43	21	0,39	0,42	0,43
2	0,42	0,40	0,44	20	0,39	0,43	0,45
3	0,42	0,41	0,44	21	0,40	0,42	0,44
Все визиты	0,42	0,41	0,43	62	0,40	0,42	0,44
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците, референтные значения – 27–31 пг)							
1	30,2	29,6	30,7	21	29,7	30,0	30,8
2	29,6	29,0	30,2	20	28,9	29,9	30,5
3	30,2	29,4	31,0	21	29,4	30,3	31,0
Все визиты	30,0	29,6	30,3	62	29,3	30,0	30,8
МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, референтные значения – 30–38 г/дл)							
1	33,9	33,7	34,1	21	33,6	33,8	34,2
2	33,3	32,9	33,7	20	32,7	33,5	34,0
3	33,7	33,1	34,3	21	33,1	34,0	34,7
Все визиты	33,6	33,4	33,9	62	33,2	33,8	34,2

Окончание таблицы 7

Визиты	Среднее	Доверительный интервал		N	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Тромбоциты (референтные значения – 150–320 ¹² Ед/л)							
1	250,5	221,4	279,6	21	211	246	288
2	263,9	230,6	297,1	20	213	256,5	314
3	258,8	226,2	291,4	21	201	241	301
Все визиты	257,6	240,3	274,9	62	204	243,5	307
MPV (средний объем эритроцита, референтные значения – 6,5 до 12,0)							
1	7,9	7,2	8,5	21	7	7,6	8,2
2	7,5	6,8	8,2	20	6,7	7,2	7,7
3	7,3	6,6	8,0	21	6,5	7,1	7,6
Все визиты	7,6	7,2	7,9	62	6,6	7,2	7,8
PCT (тромбокрит: доля тромбоцитов в общем объеме цельной крови, референтные значения – 0,11–0,3%)							
1	0,19	0,17	0,21	20	0,17	0,20	0,22
2	0,19	0,17	0,21	18	0,17	0,18	0,22
3	0,18	0,16	0,20	19	0,15	0,18	0,21
Все визиты	0,19	0,18	0,20	57	0,16	0,18	0,21

Как следует из результатов, представленных в табл. 7, значения гематологических показателей на всех визитах находились в границах референтных по средним, медиане и дисперсии по 95% ДИ и 25–75-му квартилям. Достоверных изменений по визитам лечения по сравнению с первым (без лечения) не выявлено. Нежелательных реакций по гематологическим показателям при лечении Метеоспазмиллом не зарегистрировано.

Показатели общего анализа мочи

В табл. 8 представлены результаты описательной статистики данных анализа мочи в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности.

Как следует из результатов, представленных в табл. 8, значения показателей анализа мочи на всех визитах находятся в пределах референтных по средним, медиане и дисперсии по 95% ДИ, 25–75-му квартилям. Не обнаружено достоверных изменений в следующих показателях анализа мочи: билирубин, уробилирубиноген, кетоны, аскорбиновая к-та, глюкоза, белок, реакция (рН), нитриты, эритроциты, лейкоциты, эпителий, цилиндры, кристаллы.

Тем не менее имеются достоверные изменения в средних значениях удельного веса мочи на 3-м визите по сравнению с 1-м, но они статистически незначимы по медиане. Других изменений по визитам лечения по сравнению с первым осмотром (без лечения) не выявлено. Нежелательных реакций на лечение Метеоспазмиллом по показателям анализа мочи не зарегистрировано.

Уточнение эффективности и безопасности комбинации альверина с симетиком при синдроме перекрытия диспепсии с кишечными симптомами по показателям, доступным в реальной клинической практике, и результатам самооценки пациентами

Таблица 8

Результаты описательной статистики данных анализа мочи в группе А по каждому визиту в отдельности и по всем визитам в совокупности

Table 8

The results of descriptive statistics of urine analysis data in group A for each visit individually and for all visits in aggregate

Визиты	Среднее	Доверительный интервал		N	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		–95,0%	95,0%				
Удельный вес мочи (референтные значения – 1010–1030 г/л)							
1	1019	1017	1022	21	1016	1019	1023
2	1019	1016	1022	21	1013	1019	1023
3	1016	1015	1018	21	1013	1018	1019
Все визиты	1018	1017	1020	63	1014	1018	1021
Реакция (pH, референтные значения – 5,0–7,0)							
1	5,6	5,4	5,7	21	5,5	5,5	6
2	5,7	5,4	5,9	21	5,5	5,5	6
3	5,6	5,3	5,9	20	5	5,5	6
Все визиты	5,6	5,5	5,7	62	5,5	5,5	6
Билирубин мочи (референтные значения – 0–8,5 мкмоль/л)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	20	0	0	0
Все визиты	0	0	0	62	0	0	0
Уробилин мочи (референтные значения – 0–35 мкмоль/л)							
1	4	–2	10	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	3	–1	8	21	0	0	0
Все визиты	2	0	5	63	0	0	0
Кетоны мочи (референтные значения – 0–0,5 ммоль/л)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	20	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все визиты	0	0	0	62	0	0	0
Аскорбиновая к-та (референтные значения – 0–5,7 ммоль/л)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все визиты	0	0	0	63	0	0	0
Глюкоза мочи (референтные значения – 0–0,8 ммоль/л)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все визиты	0	0	0	63	0	0	0



Окончание таблицы 8

Визиты	Среднее	Доверительный интервал		N	25-й квартиль	Медиана	75-й квартиль
		-95,0%	95,0%				
Белок мочи (референтные значения – 0–0,033 г/л)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все ВИЗИТЫ	0	0	0	63	0	0	0
Нитриты мочи (референтное значение – 0)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все ВИЗИТЫ	0	0	0	63	0	0	0
Эритроциты в моче (референтные значения – 0–3 в поле зрения)							
1	6	1	12	21	0	3	6
2	3	1	5	21	0	2	4
3	2	1	3	21	0	0	4
Все ВИЗИТЫ	4	2	6	63	0	2	5
Лейкоциты в моче (референтные значения – 0–10)							
1	7	0	14	21	2	3	5
2	5	1	10	21	0	1	3
3	1	0	2	21	0	0	2
Все ВИЗИТЫ	5	2	7	63	0	2	3
Эпителий плоский в моче (референтные значения – 1–5)							
1	5	1	9	21	0	1	5
2	2	1	3	21	0	0	2
3	1	0	1	21	0	0	2
Все ВИЗИТЫ	3	1	4	63	0	0	3
Цилиндры в моче (референтные значения – 0)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все ВИЗИТЫ	0	0	0	63	0	0	0
Кристаллы в моче (референтные значения – 0–2)							
1	0	0	0	21	0	0	0
2	0	0	0	21	0	0	0
3	0	0	0	21	0	0	0
Все ВИЗИТЫ	0	0	0	63	0	0	0

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояния, ранее обозначавшиеся как «функциональные желудочно-кишечные расстройства» (functional gastrointestinal disorders – FGIDs), изменены на «расстройства кишечника-мозгового взаимодействия» (disorders of gut-brain interaction – DGBI) и представляют собой множественные кластеры хронических желудочно-кишечных симптомов, которые возникают при отсутствии заболеваний с топически-морфологическими (органическими) изменениями [15, 16].

Особая часть таких кластеров представлена состояниями с синдромом перекрытия. В общей сложности существует около 33 DGBI, которые могут возникать в любой области желудочно-кишечного тракта, СРК и ФД являются наиболее часто распознаваемыми и исследуемыми из них. Особые сложности возникают у практических врачей при перекрытии симптомов как в плане дифференциальной диагностики, так и в плане лечения таких состояний.

Ситуация усложняется наличием многокомпонентности предполагаемых патофизиологических механизмов формирования DGBI [17] в виде комбинаций висцеральной гиперчувствительности, нарушений моторики, измененной слизистой оболочки с расстройствами ее иммунной функции, особенностей микробиоты кишечника и изменений процессов взаимодействия центральной нервной системы и энтеральной нервной системы (Top-down model и Bottom-up model) [18]. При этом даже для хорошо дифференцированных форм СРК до сих пор нет удовлетворительных методов лечения пациентов из-за его сложного патогенеза [19, 20].

В настоящее время делается акцент на симптоматическом лечении с применением разнообразных лекарственных средств, практически не влияющих на лежащий в основе сложный многокомпонентный патогенез заболевания, при этом примерно у трети пациентов не отмечается ожидаемой эффективности терапии [21]. Практическая ситуация становится еще более сложной при перекрытии симптомов.

Следует обратить внимание на то, что в публикациях отмечаются значительные различия приводимых данных о частоте синдромов перекреста при DGBI и практически отсутствуют работы по оценке эффективности и безопасности медикаментозного лечения таких состояний [22, 23]. Также показано, что естественное течение болезни у людей с СРК, перекрывающимся ФД, более тяжелое, чем у людей с изолированным СРК [24].

Нам не удалось обнаружить публикации на тему медикаментозного лечения перекреста диспепсии с неспецифическим (неклассифицированным) вариантом СРК.

Таким образом, все вышеизложенное демонстрирует необходимость проведения клинического исследования выбранного варианта перекрытия симптомов НД с СРК-Н.

Выбранное лекарственное средство Метеоспазмил является комбинацией в одной форме двух активных субстанций – альверина (alverine) и симетикона (simeticone). Альверин – миотропный спазмолитик, действие которого не сопровождается атропиноподобным эффектом или ганглиоблокирующей активностью. Свойства симетикона достаточно хорошо известны практическим врачам, чего нельзя сказать в отношении альверина. Кроме того, симетикон согласно Анатомо-терапевтической-химической классификации (ATX) относится к силиконам (silicones) – A03AX13, альверин относится к той же группе – A03AX08, т. е. к A03AX – Другие препараты для функциональных гастроинтестинальных расстройств (Other drugs

for functional gastrointestinal disorders) (WHO ATC DDD Index: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A03AX&showdescription=no).

Показано, что альверин может усиливать приток кальция (Ca) во время потенциалов действия за счет ингибирования инактивации кальциевых каналов I типа, но также может подавлять вызванную активность путем ингибирования чувствительности сократительных белков к Ca²⁺. Пропорциональный вклад Ca-зависимых и Ca-независимых сокращений в натяжении однопучковой гладкой мышцы детрузора (DSM) может различаться между спонтанной и вызванной активностью, что требует дальнейших исследований взаимодействий между этими путями для оценки терапевтического потенциала альверина для лечения дисфункции DSM [25]. По химико-фармацевтическим характеристикам альверин – это N-Etyl-3,3'-diphenyldipropylamine, используется как цитрат (Alverine Citrate).

Выполненный в базе данных PubMed поиск публикаций по альверину и/или альверину с симетикомом позволил обнаружить 85 публикаций за последние 10 лет. В соответствии с имеющимися публикациями, альверин является релаксантом гладкой мускулатуры (спазмолитик) и используется для облегчения спазмов желудка и кишечника, сопровождающихся болевым синдромом. Дополнительно отмечено противовоспалительное действие альверина *in vitro* и *in vivo*. Так, в публикации 2020 года [26] показано следующее: производство оксида азота (NO) в клетках RAW264.7, активированных липополисахаридом (LPS) или полиинозином (полицитидиловой кислотой (поли(I:C))), снижалось под действием альверина. Экспрессия мРНК-индуцированной синтетазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) также дозозависимо ингибировалась при лечении альверином. В анализах репортерного гена альверин явно снижал активность люциферазы, опосредуемой транскрипционным фактором ядерного фактора κ B (NF- κ B) в клетках HEK293, содержащих TIR-домен, адаптер-индуцирующий интерферон- β (TRIF) или MyD88 со сверхэкспрессией. Кроме того, фосфорилирование субъединиц NF- κ B и вышестоящих сигнальных молекул, включая p65, p50, AKT, I κ B α и Src, подавлялось 200 мкМ альверина в обработанных LPS клетках RAW264.7. С помощью иммуноблоттинга и анализа клеточного теплового сдвига (CETSA) Src был идентифицирован как мишень альверина в его противовоспалительном ответе. Кроме того, альверин в дозах 100 и 200 мг/кг эффективен при язве желудка у мышей, вызванной HCl/EtOH. Альверин уменьшает воспалительные реакции, воздействуя на Src в пути NF- κ B, и эти результаты обосновывают наличие противовоспалительного эффекта альверина.

Альверин упоминается (с. 131, 156) в обсуждении лечения синдрома раздраженного кишечника в недавнем обзоре 2020 года [27]. В Мексике проведено исследование по уточнению эффективности, безопасности и действия альверина/симетикона (Meteospasmyl) при лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника [28]. Авторы использовали анализ решений для расчета экономической эффективности трех конкурирующих стратегий лечения СРК: 1) альверин/симетикон (Метеоспазмил); 2) пинаверия бромид (ПБ); 3) тегасерод (Т). Дерево решений было построено на временном горизонте 1 месяц, а затем была построена статистическая марковская модель на 13 месяцев – эта модель была реализована в двух сценариях. Первая марковская модель изучала лечение пациента только с одной лекарственной терапией, вторая анализировала результаты обследований пациента, которому проводилась

смена лечения, если он не ответил на первый вариант. Оценивались общее уменьшение симптомов и продолжительность (время) без симптомов. Дополнительно были оценены прямые затраты на лечение с использованием коэффициента эффективности дополнительных затрат (ICER) и проведен анализ чувствительности и вероятности. Авторы обнаружили, что Метеоспазмил имел большую эффективность и меньшую стоимость при лечении СРК; в марковской модели Метеоспазмил по сравнению с ПБ был доминирующей стратегией. Анализ чувствительности показал, что Метеоспазмил был экономически эффективнее по сравнению с ПБ и Т при лечении пациентов с СРК в Мексике. Согласно анализу вероятностной чувствительности вероятность рентабельности Метеоспазмил составила 90% ниже порога готовности оплачивать препарат в Мексике. Авторы сделали следующий вывод: результаты клинического исследования и оценки эффективности затрат показали, что использование Метеоспазмил при лечении пациентов с СРК было экономически эффективным и должно рассматриваться как первый вариант лечения пациентов с диагнозом СРК.

В проведенном нами исследовании отмечена высокая эффективность Метеоспазмил по результатам самооценки пациентами, с положительным эффектом, достигавшим 86,7% (95% ДИ Fisher's 78,6–92,5), характеризующаяся высоким шансом (22,7, 95% ДИ 8,9–58,4) наступления эффекта по сравнению с группой сравнения (лечение без применения Метеоспазмил). Таким образом, Метеоспазмил может быть использован в качестве препарата первой линии при перекрытии диспепсии с неклассифицированным вариантом синдрома раздраженного кишечника, особенно в период ожидания уточняющего обследования пациентов. Это утверждение следует дополнить результатами, показавшими высокую степень безопасности данного лекарственного средства как по клиническим, так и по лабораторным показателям.

В 2021 году опубликован обзор американских авторов по эффективности и безопасности спазмолитиков, доступных в Северной Америке (альверин, дицикломин, гиосцин, гиосциамин, мебеверин, отилоний, пинавериум и тримебутин) для лечения хронической боли в животе [29]. В целом по спазмолитикам авторы отметили, что данные, подтверждающие использование спазмолитиков для лечения хронической боли в животе у пациентов с расстройствами кишечного-мозгового взаимодействия, включая синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию и центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром, ограничены. Небольшой размер выборки, короткая продолжительность терапии, неоднородность результатов и опасения по поводу потенциальной систематической ошибки в дизайне исследования затрудняют рекомендацию этих препаратов для клинического применения, особенно при сравнении их с наборами данных, доступных в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, которые характеризуют текущие лекарства для терапии СРК, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В частности, в этой публикации по альверину представлены следующие данные: эффективность и безопасность альверина, блокатора кальциевых каналов, изучали в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Сопоставимый процент пациентов, получавших альверин в дозе 120 мг 3 раза в день или плацебо в течение 12 недель, показал улучшение по сравнению с исходным уровнем в отношении интенсивности и частоты болей в животе, вздутия живота и общего самочувствия на 12-й неделе, однако различия между группами не достигли статистической значимости. При этом

меньшее число пациентов, получавших альверин, сообщали о нежелательных реакциях (≥ 1 НР), по сравнению с получавшими плацебо. Во втором исследовании альверин 60 мг / симетикон 300 мг 3 раза в день был значительно более эффективным, чем плацебо, в уменьшении боли в животе у пациентов с СРК ($P=0,047$). Профиль безопасности альверина/симетикона в целом был сравним с профилем плацебо, однако это исследование потенциально исключало пациентов с более тяжелыми симптомами.

Следует обратить внимание на публикацию корейских авторов [30]. Авторы оценили действие альверина цитрата (АЦ) на саркопению, наличие которой существенно изменяет моторику кишечника. Авторы указывают нижеследующее. В настоящее время нет фармакологических средств для эффективного лечения саркопении. Это исследование сосредоточено на скрининге библиотеки лекарств с использованием анализа промотора атрогина-1/MAFbx, который идентифицировал лекарства-кандидаты, способные уменьшать мышечную атрофию. Выбранное лекарство-кандидат также исследовали на предмет его применения для лечения саркопении путем оценки эффективности *in vitro* и *in vivo*. Авторы определили суточную дозу АЦ (73,8 мг/кг) у мышей, которая соответствует рекомендуемой дозе для человека, используемой для применения спазмолитика, в капсулах по 120 мг 3 раза в день. Введение АЦ в этой дозе (73,8 мг/кг) мышам явно увеличивало мышечную массу и улучшало физические способности. Продемонстрировано, что АЦ уменьшал мышечную слабость, вызванную возрастом и иммобилизацией. Авторы этой публикации считают, что полученные результаты представляют собой новую стратегию безопасного терапевтического вмешательства при лечении мышечных заболеваний, сопровождающихся саркопенией.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают влияние Метеоспазмилла на скелетные мышцы с достоверным увеличением силы сжатия кисти правой руки на 2-м визите на 0,4 кг и на 3-м визите на 0,6 кг по сравнению с 1-м визитом (F -test ANOVA (2; 60) = 7,2; $p=0,0015$; Kruskal – Wallis test-H (2; 63) = 27,6161; $p=0,00001$). При этом примененный метод многофакторного дисперсионного анализа с моделью декомпозиции гипотезы подтвердил такое влияние Метеоспазмилла на повышение значений кистевой динамометрии на 28-й день приема, p тренд менее 0,001.

Достоинствами представленного исследования являются следующие характеристики: 1) получены новые данные в отношении варианта перекрытия необследованной диспепсии с неклассифицированным синдромом раздраженного кишечника; 2) самооценка пациентами эффективности при данном варианте расстройств ранее не изучалась; 3) Метеоспазмил показал большую эффективность в сравнении с мебеверином и дротаверином; 4) Метеоспазмил улучшал функциональное состояние скелетных мышц; 5) Метеоспазмил показал высокий профиль безопасности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Osadchuk M.A. Functional diseases of the gastrointestinal tract in the context with overlapping functional disorders: current status of the problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(2):111–118.
2. Lovell R.M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.
3. Eusebi L.N. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):39–48.

4. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov.* 2011;8(1):10 p.
5. Walker H.K. *Quantity of Alcohol Consumed. Clinical Methods, Third Edition.* Butterworth Publishers. 2007;1087 p.
6. Klatsky A.L. Moderate Drinking and Reduced Risk of Heart Disease. *Alcohol Res Health.* 1999;23(1):15–18.
7. Wauters L. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:307–331.
8. Lazebnik L.B. Effect of omeprazole on patient-reported outcome measures in uninvestigated heartburn: a multi-country, multi-center observational study. *International Journal of Research in Medical Science.* 2021;9(6):1–11.
9. Palsson O.S. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology.* 2016;150:1481–1491.
10. Palsson O.S. *Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians, 1st edition.* 2017;289 p.
11. Lacy B.E. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–1407.
12. Sood R. Diagnosis: Rome IV criteria for FGIDs – an improvement or more of the same? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(9):501–502.
13. Palsson O.S. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1262–1273.
14. *Dyspepsia. Management of dyspepsia in adults in primary care.* NICE clinical guideline No. 17 London: National Institute for Clinical Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG17> (accessed in August 2022).
15. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–1279.
16. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261.
17. Chong P.P. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol.* 2019;10:1136–1159.
18. Stasi C. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol.* 2012;47(11):1177–85.
19. Schoenfeld P.S. Advances in IBS 2016: A Review of Current and Emerging Data. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2016;12(3):1–11.
20. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6759–73.
21. Zhang T. Global Research Trends in Irritable Bowel Syndrome: A Bibliometric and Visualized Study. Original research article. *Front Med (Lausanne).* Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.922063/full> (accessed in August 2022).
22. De Bortoli N. Functional Heartburn Overlaps With Irritable Bowel Syndrome More Often than GERD. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1711–1717.
23. Maev I.V. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome by revised Rome IV criteria: meta-analysis. *Medical Council.* 2021;5:12–20.
24. Barberio B. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011;20(2):e89–e101.
25. Hayase M. Evolving mechanisms of action of alverine citrate on phasic smooth muscles. *Br J Pharmacol.* 2007;152(8):1228–1238.
26. Lee C.Y. Anti-Inflammatory Functions of Alverine via Targeting Src in the NF-κB Pathway. *Biomolecules.* 2020;10(4):611.
27. Fichna J. *Irritable bowel syndrome: Current therapies and future perspectives.* A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome, Academic Press. 2020;129–144.
28. Soto H. Cost Effectiveness Analysis Of Alverine/Simethicone (Meteospasmyl®) In The Treatment Of Patients With Ibs In Mexico. *Value in Health.* 2013;16(3):A214.
29. Darren M. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. *The American Journal of Gastroenterology.* 2021;116(8):1587–1600.
30. Jong H.Y. Alverine citrate promotes myogenic differentiation and ameliorates muscle atrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2022;586:157–162.