



Мараховский Ю.Х.¹, Жарская О.М.¹, Карасева Г.А.¹, Василевская С.А.¹,
Адаменко Е.И.¹, Панес О.Н.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский
университет», Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Уточнение эффективности и безопасности итоприда при необследованной диспепсии на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболического статуса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 10.05.2024

Принята: 11.06.2024

Контакты: eiadamenko@mail.ru

Резюме

Проведенное контролируемое рандомизированное сопоставительное исследование по уточнению эффективности и безопасности лекарственного средства итоприда у пациентов с необследованной диспепсией на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболических характеристик позволило получить ряд новых данных. Всего в соответствии с критериями включения/исключения в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение лекарственным средством Итомед. После рандомизации 10 человек получали лечение с эскалацией дозы (со 100 до 200 мг/сут). Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагастроудоденальной зоны.

По клиническим проявлениям положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1). Разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации не достоверна (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58). По самооценке удовлетворенности лечением пациенты отметили следующее: значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3. Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало отсутствие статистической достоверности (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58). Клинически значимая нежелательная реакция (НР) отмечена у 1 добровольца в виде послабления

стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. Частота НР составила 5% при 95% ДИ (Fisher's)=0,1–24,9. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция.

Достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: активная клеточная масса (АКМ (кг)) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; общий объем жидкости (ОЖ (л)) должный $r=0,46$, $p=0,044$; ОЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; объем внеклеточной воды (ОВнек. (л)) должный $r=0,46$, $p=0,044$; объем внутриклеточной воды (ОВвук. (л)) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$, должный $r=0,46$, $p=0,044$.

Содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями), $Me=4,7$ при $Q25/75=4,5-5,1$ в сравнении с $Me=5,3$ при $Q25/75=5,0-5,6$. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: $Me=5$ при $Q25/75=4,8-5,9$ в сравнении с $Me=6,0$ при $Q25/75=5,1-7,0$. По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Оценка состояния печени по данным транзистентной эластографии выявила достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность применения итоприда (Итомед) у пациентов с необследованной диспепсией. Новыми являются данные о наличии сопряженности эффективности лечения с метаболическими показателями: величиной активной клеточной массы, компонентов массы тела, участвующих в водно-электролитном обмене, степени гликемии и стеатоза печени.

Ключевые слова: итоприд, эффективность, безопасность, метаболическая дисфункция, стеатоз печени

Marakhovskiy Yu.¹, Zharskaya O.¹, Karaseva G.¹, Vasilevskaya S.¹, Adamenko E.¹, Panes V.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus

Itopride Effectiveness and Safety Clarify in Patients with Unexamined Dyspepsia Based on Self-Assessment and Considering their Metabolic Status

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 10.05.2024

Accepted: 11.06.2024

Contacts: eiadamenko@mail.ru

Abstract

A controlled, randomized, comparative study to clarify the effectiveness and safety of the drug itopride in patients with unexamined dyspepsia based on the patients'

self-assessment, and taking into account their metabolic characteristics, allowed us to obtain a number of new data. In total, in accordance with the inclusion/exclusion criteria, 20 volunteers who did not have significant structural pathology were included in the study at the screening visit, i. e. the number of observations (N) in this group was 20 cases (N=20). At the same time, all 20 people began treatment with the drug Itomed. After randomization, 10 people received treatment with dose escalation (from 100 to 200 mg/day). The total spectrum of clinical manifestations in the selected group corresponds to functional gastrointestinal disorders in the form of dyspepsia, one of the mechanisms of which is the development of motility disorders in the esophago-gastro-duodenal zone.

According to clinical manifestations, a positive effect was observed in 16 people (80%; 95% CI (Fisher's) 56.3–94.3), of which 2 had a partial effect, 14 had a complete effect (70%; 95% CI (Fisher's) 45.7–88.1). The difference in treatment effectiveness of the group with dose escalation compared to the group without escalation is not significant (Chi-square (df=1)=1.25, p=0.26 and Fisher exact p, one-tailed=0.29, two-tailed=0.58). According to self-assessment of satisfaction with treatment, patients noted the following: a significant and complete degree of relief is 80% with 95% CI (Fisher's) 56.3–94.3. Comparison of the effectiveness of treatment of group A (with dose escalation) [90% (95% CI (Fisher's) 55.5–99.7)] and B (without escalation) [70% (95% CI (Fisher's) 34.8–93.3)] based on the effectiveness of the frequency tables method (table 2x2) showed a lack of statistical significance (Chi-square (df=1)=1.25, p=0.26 and Fisher exact p, one-tailed=0.29, two-tailed=0.58). A clinically significant adverse reaction (AR) was noted in one volunteer in the form of loose stools, mild, and did not require discontinuation of the drug. The incidence of ADR was 5%, with 95% CI (Fisher's) 0.1–24.9. This subject had anthropometric evidence of metabolic dysfunction.

A reliable direct positive correlation was found with the values of the following components of body weight: active cell mass (kg) due $r=0.50$, $p=0.044$, measured $r=0.57$, $p=0.008$; total fluid volume due $r=0.46$, $p=0.044$, measured $r=0.50$, $p=0.025$; volume of extracellular water due $r=0.46$, $p=0.044$, measured $r=0.45$, $p=0.044$, due $r=0.46$, $p=0.044$. Glucose content after 30 days of treatment was lower compared to the day of treatment initiation (median with 25 and 75 quartiles) $Me=4.7$ with $Q25/75=4.5-5.1$, compared to $Me=5.3$ with $Q25/75=5.0-5.6$. A significant difference was found in the content of urea in the blood: $Me=5$ at $Q25/75=4.8-5.9$, compared with $Me=6.0$ at $Q25/75=5.1-7.0$. Laboratory and biochemical safety indicators revealed no adverse reactions.

Assessment of the condition of the liver according to transient elastometry revealed a significant effect of taking the drug Itomed on liver steatosis, with the chance of reducing (OR) the degree of steatosis 5.4 with 95% CI 1.08–27.08.

In summary, this study demonstrated good efficacy and safety of itopride (Itomed) in patients with undiagnosed dyspepsia. New data are available on the correlation between the effectiveness of treatment and metabolic indicators: the amount of active cell mass, body weight components involved in water-electrolyte metabolism, the degree of glycemia and liver steatosis.

Keywords: itopride, effectiveness, safety, metabolic dysfunction, hepatic steatosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Проявления диспепсии относятся к наиболее распространенным симптомам на этапе первичной медицинской помощи и составляют 20–40% среди всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу [1]. Уточнить вариант диспепсии при первичном обращении пациента, особенно на амбулаторном приеме, достаточно сложно, при этом ситуация усложняется ограниченностью времени первичного приема и широким кругом заболеваний для дифференциального диагноза [2].

Эксперты консенсуса [3] Объединенной европейской гастроэнтерологической организации (UEG) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM) по функциональной диспепсии отмечают следующее. Раннее насыщение, чувство переполнения в животе, боль в эпигастрии и жжение в эпигастрии – это основные симптомы диспепсии, определенные в Римских критериях IV пересмотра (уровень согласия 98%). Дополнительно в этом консенсусе отмечено, что функциональная диспепсия (ФД) – главный источник расходов на здравоохранение, затрат пациентов, потери производительности труда. Кроме того, функциональная диспепсия связана со значительным снижением качества жизни.

Вышеизложенное ярко демонстрирует многообразие симптомов диспепсии, затрудняющих четкое определение ее варианта при первичном обращении пациента, наряду с существенным социальным значением диспепсии.

Сопряженность диспепсии с метаболическими характеристиками отмечена в ряде публикаций. Так, у пациентов с ФД были обнаружены метаболические нарушения, такие как аномальные уровни кальция и тяжелых металлов в плазме [4], ацилированного грелина [5], содержание холецистокинина (ССК) [6], серотонина (5-НТ) [7], гастрина и лептина [8].

Имеются доказательства того, что ожирение, особенно абдоминально-висцеральное, связано с более высоким риском развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), эрозивный эзофагит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ФД и рак желудочно-кишечного тракта [9]. Диспепсия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) носила дисмоторный характер. Наличие диспепсии было связано с длительностью СД 2, наличием диабетической ретинопатии, нейропатии и ишемической болезни сердца. Симптомы были обусловлены наличием диабетической ретинопатии, нейропатии и ишемической болезни сердца, а также уровнем гликированного гемоглобина A1c и постпрандиальной глюкозы [10].

Появляется все больше доказательств того, что диспепсия ассоциирована с серией показателей метаболизма, особенно при использовании сочетания высокопроизводительных аналитических методов, таких как ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и газовая хроматография/масс-спектрометрия (ГХ/МС), а также многомерного статистического анализа. Такой методический подход называют метаболомным подходом, который обеспечивает глобальный обзор комплексной реакции организма на стимул. В одном из таких исследований использовали метаболомику на основе ¹H ЯМР для характеристики изменений метаболических профилей в плазме пациентов с ФД и были действительно обнаружены глубокие изменения между пациентами с ФД и здоровыми людьми как в малых метаболитах, так и в липопротеинах. Результаты показали, что у пациентов с ФД определяются относительно более высокие

уровни глюкозы, ацетата, ЛПВП и PtdCho, а также более низкие уровни лактата, лейцина/изолейцина, N-ацетилгликопротеинов и ЛПНП/ЛПОНП по сравнению с пациентами без ФД [11].

В публикации 2024 г. авторы отметили, что неперенным фактором является влияние на ось мозг – кишечник и часто присутствующих при метаболическом синдроме психологических расстройств, таких как тревога, депрессия и негативные эмоции, что усугубляет симптомы желудочно-кишечных функциональных нарушений, и прежде всего диспепсии [12].

Таким образом, формируется необходимость учитывать метаболический статус при функциональной диспепсии как возможный дополнительный показатель характеристики вариантности диспепсии и эффективности проводимого лечения. Однако в настоящее время имеются единичные исследования метаболических характеристик при проведении медикаментозного лечения ФД.

Обоснование необходимости клинического исследования

Среди зарегистрированных в республике лекарственных средств для лечения заболеваний органов пищеварения значится Итомед.

Итомед содержит в качестве активного вещества итоприда гидрохлорид (50 мг в таблетке). По АТХ относится к группе A03FA – Стимуляторы моторики. По нозологическим формам в МКБ-10 включено: K29 – Хронический гастрит неуточненный, K30 – Диспепсия, R10.1 – Боли, локализованные в области верхней части живота, R11 – Тошнота и рвота, R12 – Изжога, R14 – Метеоризм и родственные состояния, R63.0 – Анорексия.

Итоприд – прокинетическое средство, имеющее отличный от существующих механизм действия: путем как противодействия дофаминовым рецепторам, так и ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Он не только стимулирует высвобождение ацетилхолина, но и ингибирует его деградацию, тем самым стимулируя моторику ЖКТ.

По данным литературы, существует несколько хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по эффективности итоприда при лечении функциональной диспепсии, при этом сообщаемая эффективность была противоречивой, ввиду чего был проведен метаанализ ранее опубликованных высококачественных РКИ. В исследовании Choung RS с соавт. в группе пациентов с диспепсией, принимавших итоприд, по сравнению с контрольной группой (прием препарата сравнения) значительно улучшались баллы при ответах на опросник (GPA) по уменьшению симптомов раннего насыщения и постпрандиальной тяжести в эпигастрии. Вместе с тем итоприд не показал преимуществ по отношению к препарату сравнения в уменьшении чувства дискомфорта в эпигастрии, что может быть по причине действия итоприда, заключающегося в усилении постпрандиальной рецептивной релаксации желудка [13] и моторики желудочно-кишечного тракта [14]. Чтобы дополнительно оценить эффективность итоприда в улучшении симптомов у пациентов с диспепсией, в ряде исследований использовали Лидский опросник (Leeds Dyspepsia Questionnaire – LDQ) для оценки симптомов пациентов с диспепсией на исходном уровне и после лечения. Результаты свидетельствуют о том, что препарат может значительно снизить показатели LDQ у пациентов с диспепсией, демонстрируя таким образом свою эффективность более убедительно. Что касается

безопасности, было показано, что частота нежелательных реакций для итоприда не выше, чем для домперидона, мотилакида или плацебо. Нежелательными реакциями, связанными с итопридом, были главным образом боль в животе и диарея – все они были от легкой до умеренной степени тяжести, без клинически связанных изменений на электрокардиограмме, особенно удлинения интервала QT. Это, по-видимому, отличает его от других прокинетиков, возможно, потому что полярность итоприда в значительной степени препятствует его проникновению в мозг [15]. Кроме того, по сравнению с другими антагонистами дофаминовых рецепторов итоприд вызывал гораздо более низкую частоту нежелательных реакций (НР) со стороны ЦНС и гиперпролактинемию. Между тем отмечено меньше лекарственных взаимодействий итоприда по сравнению с другими прокинетическими агентами [16], вероятно, потому что итоприд метаболизируется флавиномонаоксигеназой, в то время как мотилакид и другие прокинетики – ферментом CYP3A4. Хотя технически для диагностики функциональной диспепсии требуется нормальная эндоскопия, полезность данного исследования у всех пациентов с типичными симптомами минимальна; его выполнение должно быть ограничено людьми в возрасте 55 лет и старше или теми, у кого есть тревожные симптомы, такие как потеря веса или рвота [17].

Основанием для учета метаболических характеристик в оценке эффективности и безопасности итоприда является публикация 2019 г. [18], в которой показано, что итоприд эффективен в устранении симптомов сниженной моторики ЖКТ у пациентов с СД в сочетании со значительным улучшением гликемических индексов.

На сайте ClinicalTrials.gov (на 05/02/2024) по ключевому слову itopride обнаружено 27 исследований с применением итоприда, из которых 12 исследований относятся к диспепсии, 5 – к патологии кишечника, 3 – к оценке изжоги, т. е. 67% (95% ДИ (Fisher's) 46,0–83,5) посвящены расстройствам моторики. Особо следует отметить исследование NCT05966025, посвященное метаболически ассоциированной жировой болезни печени: Potential Benefits of Itopride in the Management of Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). Представленное направление исследования свидетельствует о предполагаемом метаболическом эффекте итоприда. Тем более что имеются сведения о наличии различных метаболических нарушений при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР). Метаболические нарушения связаны с изменениями состава и функции микробиоты кишечника. Определенные классы метаболитов микробиоты, особенно желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), N-оксид триметиламина, триптофан и производные индола, вовлечены в механизмы метаболических нарушений.

Выполненное метаболомное и метагеномное профилирование образцов стула и сыворотки на основе когорт открытия (n=330) и проверки (n=101) [19] подтверждает наличие существенных метаболических расстройств при ФГИР. Более того, удалось установить, что такие пациенты имеют уникальный метаболомический профиль мочи, по сравнению с пациентами с язвенным колитом в клинической ремиссии или здоровыми субъектами [20].

Представленные выше данные позволяют предположить, что исследования итоприда с оценкой метаболических характеристик могут дать важную информацию о патофизиологии и биомаркерах, позволяющих дополнительно дифференцировать особенности лекарственных эффектов.

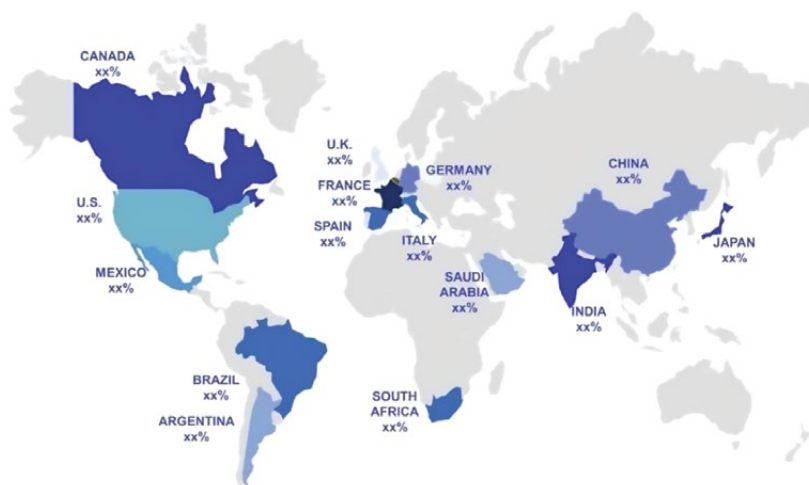


Рис. 1. Глобальная востребованность итоприда

Примечание: степень насыщенности цвета соответствует большей востребованности [21].

Fig. 1. Global demand for Itopride

Note: the degree of color saturation corresponds to a greater demand [21].

О существенном значении итоприда свидетельствует недавний анализ глобальной востребованности (спрос на препарат), выкопировка которой представлена на рис. 1.

Выполненный поиск информации по итоприду позволил установить нижеследующее.

В базе данных PubMed имеется всего 471 публикация, за последние 10 лет – 371 (с 2014 по 2024 г. в базе PubMed (itopride [Supplementary Concept] OR itopride [All Fields] AND 2014/02/17 [PDat]: 2024/02/14 [PDat])). Полученные файлы с текстом тезисов были дополнительно оценены с помощью Microsoft Bing. Microsoft Bing, обычно называемый Bing, – это поисковая система, принадлежащая и управляемая Microsoft. Мы, подписчики Copilot Pro (искусственного интеллекта), создаем собственные GPT, используя функцию разработки пользовательских GPT, что позволило нам провести дополнительный анализ публикаций и выделить основные по термину itopride. Были исключены исследования, которые имели низкое методологическое качество, небольшой размер выборки или недостаточность данных. Суммарное число исследований по разделу, относящемуся к медицине, составило 164, из которых доступных для полноценного анализа оказалось 48. Из обзорных публикаций (35) систематизированных обзоров высокого качества оказалось 12.

Приведем основные сведения из числа систематизированных обзоров.

Так, в публикации в 2021 г. [22] авторы отмечают следующее. Итоприд, агент, обладающий антагонистическими свойствами к рецепторам дофамина 2-го типа, а также свойствами ингибирования ацетилхолинэстеразы, ускоряет опорожнение желудка

у пациентов с диабетическим гастропарезом и используется в Азии в качестве терапии функциональной диспепсии. Исследования II фазы итоприда при функциональной диспепсии показали улучшение симптомов у пациентов с функциональной диспепсией. К сожалению, исследования III фазы итоприда при функциональной диспепсии не обнаружили эффективности, в связи с чем этот агент больше не используется для лечения гастропареза.

Напомним про механизм ингибирования холинэстеразы. Такой эффект сопровождается повышением времени присутствия ацетилхолина в нейромедиаторных процессах. В синаптической щели за баланс ацетилхолина отвечает специальный фермент – ацетилхолинэстераза. Ацетилхолин по своей природе является нестойким веществом и легко разрушается ацетилхолинэстеразой, что не дает организму иметь слишком много ацетилхолина, расщепляя его на холин и ацетат. Более длительное присутствие ацетилхолина в нейронах может мягко обеспечивать основные его индукционные свойства, прямое стимулирующее действие на М- и Н-холинорецепторы. Проявлением М-холиномиметического действия являются повышение секреции желез желудка, кишечника, слюнных, слезных и носоглоточных желез, расслабление сфинктеров кишечной трубки.

Хотя первоначально итоприд показал некоторую статистическую значимость в большом РКИ у пациентов с ФД [23], последующие исследования продемонстрировали отрицательные результаты, а недавний метаанализ его эффективности показал неблагоприятный эффект.

Итоприд – новый прокинетик, ингибирующий ацетилхолинэстеразу и являющийся антагонистом дофаминовых D2-рецепторов [24]. В метаанализе с участием 2620 пациентов итоприд показал более высокие показатели глобальной оценки симптомов диспепсии. За этим метаанализом закрепилась более сложная и поучительная история. Значительный энтузиазм в отношении итоприда при ФД был вызван исследованием II фазы, которое продемонстрировало выраженную симптоматическую пользу. К сожалению, 2 рандомизированных контролируемых исследования III фазы, 1 международное и 1 североамериканское, не подтвердили эти результаты. Считалось, что такая резкая разница в результатах возникла из-за незначительных различий в исследуемых популяциях. Исследование II фазы было либеральным во включении субъектов с изжогой, тогда как исследования III фазы были гораздо более ограничительными, и повторный анализ исследования II фазы показал, что большая часть преимуществ, связанных с препаратом, была обнаружена среди людей со значительной изжогой. Эти наблюдения служат своевременным напоминанием о том, как конкретная природа исследуемой популяции может влиять на реакцию на терапию.

В одной из последних публикаций указано следующее: «Итоприд является гастропрокинетиком, который стимулирует двигательную активность желудочно-кишечного тракта посредством синергического эффекта блокады дофаминовых рецепторов D2 и ингибирования ацетилхолинэстеразы» [25]. Это комбинированный антагонист рецептора D2 и ингибитор ацетилхолинэстеразы.

Все вышеизложенное демонстрирует противоречивость клинических результатов и обосновывает необходимость дополнительных клинических исследований, особенно актуальных с попытками уточнения наличия у итоприда воздействий на метаболические параметры организма.

Обоснование выбора целевой группы исследования

Итоприд относится к стимуляторам моторики, расстройства которой сопровождаются развитием функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП) – широкой группы расстройств, характеризующихся, прежде всего, нарушением координации моторики и висцеральной гиперчувствительности, более точное наименование которых – функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР). В последние годы эти расстройства именуются как расстройства взаимодействия мозга и кишечника (оси мозг – кишечник), не связанные с выявляемыми стандартными методами диагностики органических поражений органов [26], что подчеркивает наличие сложных патофизиологических процессов для данной группы заболеваний.

Основой для оказания медицинской помощи пациентам с ФЗОП являются рекомендации международного уровня по диагностике и лечению ФЗОП – так называемые Римские критерии IV пересмотра (Rome IV), принятые медицинскими сообществами в большинстве стран [27, 28]. Пациенты с ФЗОП имеют многочисленные жалобы: абдоминальные боли, тяжесть в животе, изжогу, чувство переполнения, вздутие, расстройства опорожнения кишечника и т. п., сопровождаются психосоматическими расстройствами.

ФЗОП, формально описываемые как расстройства кишечно-мозгового взаимодействия, включают ряд патологий, прежде всего таких, как синдром раздраженного кишечника (СРК), ФД и центрально опосредованный абдоминальный болевой синдром, которые являются основной причиной абдоминального болевого синдрома. Особые сложности возникают в рутинной практике при первичном обращении пациентов, когда практически невозможно с достаточной уверенностью определить вариант функционального расстройства, особенно если учесть достаточно частое перекрытие (перекрест) функциональных расстройств между собой.

Из представленной выше информации следует ряд существенных практических моментов: 1) симптоматика ФЗОП многообразна; 2) при первичном обращении пациентов акцент на клиническую симптоматику не позволяет точно определить вариант ФЗОП, который может иметь место (СРК, ФД, диспепсия, ассоциированная с микробом *Helicobacter Pylori*, органическая диспепсия (вторичная), соматоформная ФЗОП); 3) врачу нужно облегчить страдания пациентов от симптомов ФЗОП (прежде всего, на период ожидания обследования и уточнения варианта диспепсии). Именно для такого практического сценария выделяют диспепсию необследованную (ДН), которая может быть установлена в качестве первоначального диагноза, что предполагает необходимость назначения лечения, включая медикаментозное. Все вышеизложенное явилось основанием для выбора целевой группы данного исследования: первичные пациенты с симптомами и базовыми признаками функционального характера, с наличием других симптомов, таких как повышенное газообразование, отрыжка, изжога, тошнота, запоры, диарея, или их чередованием и т. д.

Таким образом, имеются достаточные основания для проведения клинического исследования лекарственного средства Итомед при недифференцированном функциональном заболевании органов пищеварения типа необследованной диспепсии (НД) как наиболее частого практического сценария при первичном обращении (первичные пациенты).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние лечения лекарственным препаратом Итомед (итоприд) на облегчение симптомов диспепсии на основании сообщений пациентов (самооценки) о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения в сравнении с таковым до начала приема и возможное влияние лекарства на соотношение в компонентах массы тела.

■ ЗАДАЧИ

Первичные: оценить влияние лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения и общую удовлетворенность субъектов исследования лечением. Оценить безопасность в сопоставлении с показателем отношения дозы к величине активной клеточной массы.

Вторичные: провести оценку сопряженности эффективности и удовлетворенности лечением со степенью выраженности метаболической дисфункции; оценить сопряженность безопасности со степенью выраженности метаболической дисфункции.

■ МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ

Особенности методологии

Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендует врачам общей практики применять подход в лечении пациентов, ориентированный на симптомы [29], который согласуется с заключениями о том, что преимущественно симптоматика, а не эндоскопическая картина является лучшим ориентиром при оценке ответа на терапию. Кроме того, в ряде публикаций [30] указывается, что пациенты, наилучшим образом отвечающие на терапию, впоследствии сообщают о более высоком уровне качества жизни. Врачи первичного звена медицинского обслуживания продолжают испытывать сложности в лечении ФЗОП в целом, и прежде всего необследованных (при первичном обращении) диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, притом что, как доказано, пациенты и врачи-клиницисты по-разному воспринимают тяжесть и значимость симптоматики [31]. Таким образом, такой подход делает оценки результатов терапии, сообщаемые пациентами, неотъемлемым компонентом установления эффективности клинического лечения.

В данном исследовании применена самооценка пациентами клинической симптоматики и расширенная оценка эффективности и полезности лекарственного средства Итомед. Самооценка лекарственного препарата проводилась по специальной анкете удовлетворенности лечением, валидация которой проведена на 18 000 пациентов с изжогой (medication and treatment satisfactory questionnaires – TSQ) [32].

Методы

Самооценка симптоматики выполнялась с использованием Лидского опросника по диспепсии.

Самооценка удовлетворенности лечением проводилась по специальной анкете удовлетворенности лечением.

Таблица 1
Общая схема исследования
Table 1
The general scheme of the study

Наименование действия	0-й день	14±2-й день	28±2-й день
Получение информированного согласия добровольца	X		
Медицинский осмотр	X	X	X
Витальные показатели состояния организма	X	X	X
Статус по физикальным данным	X		X
Экспертная оценка полученных клинических данных	X		
Оценка критериев включения/исключения	X		
Оценка наличия нежелательных явлений/реакций		X	X
Заполнение Лидского опросника по диспепсии	X	X	X
Выдача лекарственного препарата и начало приема лекарственного средства	X		
Продолжение приема лекарственного средства		X	
Заполнение анкеты удовлетворенности лечением			X
Возврат упаковки лекарственного средства, включая неиспользованные		X	X

Препарат Итомед принимался в соответствии с утвержденной инструкцией: по 1 таблетке 2 раза в день. Курс лечения составил 30 дней.

В 1-й и 30-й дни пациент заполнял Лидский опросник. Врач не участвовал в заполнении опросника и анкеты по оценке удовлетворенности препаратом, он только разъяснял порядок и особенности заполнения.

Разработанные критерии включения/исключения позволили исключить из исследования лиц с симптомами тревоги.

Данные субъектов исследования регистрировались в индивидуальных картах регистрации (ИКР).

Не допускался совместный прием следующих лекарственных препаратов: действующих на моторику желудка, не абсорбирующихся антибиотиков, антагонистов бензодиазепина, нестероидных противовоспалительных препаратов, ноотропов, транквилизаторов, психостимуляторов, нейролептиков, седативных, антидепрессантов, иммуносупрессивных препаратов.

На первом визите все пациенты подписывали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании.

Общая схема исследования представлена в табл. 1.

Определение лабораторно-биохимических показателей в биологических жидкостях. В ходе выполнения исследования были определены следующие биохимические показатели сыворотки крови: общий (БО) и связанный (БС) билирубин, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), креатинин, мочевая кислота, аспартат и аланинаминотрансферазы (АсАТ, АлАТ), щелочная фосфотаза (ЩФ), панкреатическая амилаза. 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. Для определения концентрации ОХ в сыворотке крови использовался энзиматический метод Триндера (1969). Принцип метода: при гидролизе эфиров холестерина холестерол-эстеразой образуется свободный холестерин. Образовавшийся и имеющийся в пробе холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ОХ в пробе. Определение активности ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП – проводили кинетическими методами.

Дополнительно проведено определение общего анализа крови (гематологический анализ), который используется в рутинной клинической практике.

Рандомизация. Рандомизация проведена через 2 недели лечения всех добровольцев в суточной дозе 100 мг в сутки.

Рандомизация выполнена по методу баланса без стратификации, по программе WINPEPI, раздел Balanced randomization (unstratified), строка Balanced allocation of 20 subjects to groups A and B: (relative sizes 1:1):

1: B 2: B 3: B 4: A 5: A 6: A 7: A 8: B
9: B 10: A 11: A 12: B 13: B 14: A 15: A
16: B 17: B 18: B 19: A 20: A
Всего Группа А – 10 – доза увеличена (эскалация) до 200 мг/сут Группа В – 10 – доза не увеличена (100 мг/сут)

Биоимпедансометрия. Использован метод тетраполярной многочастотной биоимпедансометрии с элементами векторного анализа. В ходе исследования определялись следующие основные компоненты массы тела человека: жировая масса (ЖМ), безжировая часть массы (БЖМ), активная клеточная часть массы (АКМ), общая вода (ОВ), общий объем жидкости (ООЖ), объем внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объем внутриклеточной жидкости (ОВнук.Ж.). При этом обязательно определяют фазовый угол (ФУ): в организме каждая метаболически активная клетка характеризуется наличием разности электрических потенциалов у клеточной мембраны около 50–100 мВ, этот потенциал позволяет клетке действовать как сферический конденсатор в переменном электрическом поле, при этом переменный ток имеет синусоидальную форму и сдвиг измеряется в градусах (°) и описывается как фазовый угол ϕ (фи) или α (альфа), при этом фазовый угол (ФУ) используется как общая мера целостности мембраны клеток. Наибольшее метаболическое значение имеют: активная клеточная часть массы (АКМ), объем внеклеточной жидкости (ОВнек.Ж.), объем внутриклеточной жидкости (ОВнук.Ж.) и их соотношение. Надлежащие (должные) референтные значения параметров биоимпедансометрии (БИМ) рассчитывались по таблицам половозрастной изменчивости на основе предыдущих широкомасштабных исследований, по данным центров здоровья в Российской Федерации за 2010–2012 гг.

(количество $n=819\ 808$, возраст 5–85 лет) [33], и каждый параметр БИМ у субъекта оценивался по рекомендациям как должное значение, так и фактически измеренное. Met-возраст определяли с использованием программного обеспечения БИМ по 40 параметрам. По результатам БИМ рассчитывали дополнительные индексы.

Кетозный дыхательный тест. Каждому участнику выполняли измерение уровня кетоза по выдыхаемому воздуху до назначения препарата и на 30-й день приема. Тест проводили по описанной ранее методике [34].

Эластометрия печени. Использовалось устройство iLivtouch FT 100 (Wuxi Hisky Medical Technology Co., Ltd., Wuxi, Китай), основанное на FibroTouch, которое вызывает контролируемую низкочастотную поперечную волну, индуцирующую вибрацию печени, и отслеживает распространение поперечной волны через ткань печени с помощью высокочастотного сигнала. iLivtouch FT 100 позволило получить усредненные по 10 измерениям значения эластичности (F) исследуемого участка печени в кПа, оценку затухания ультразвука в тканях и коэффициент успешности исследования и получали усредненные значения степени выраженности стеатоза (S) в измеренном участке печени в дБ/м (значения CAP – Controlled attenuation parameter в децибелах на метр). Программное обеспечение прибора проводило градационную оценку стеатоза печени: S0 – нет стеатоза, <215 дБ/м; S1 – минимальный стеатоз, $\leq 5\%$ гепатоцитов со стеатозом, 215–251 дБ/м; S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом, 252–295 дБ/м; S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом, ≥ 296 дБ/м. Такая градация опубликована и другими авторами [35].

Следует отметить, что в последнем метаанализе 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов, опубликованном в марте 2021 г., результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720–0,787).

Дополнительные сведения. Исследование выполнялось согласно закону и нормативным требованиям Республики Беларусь, а также соответствовало научной цели, значимости и высокой тщательности, осуществлялось в рамках общепринятой исследовательской практики, описанной в следующих документах: Хельсинкской декларации 2008 г.; Руководстве по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice); документе E6 (R1) версии IV 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). Участники исследования подписали информированное согласие на участие. Настоящее исследование было смоделировано как сопоставительное, с оценкой до и после применения лекарственного средства Итомед, двухфазовое, с участие в обеих фазах одних и тех же добровольцев, не имеющих в анамнезе и/или в качестве текущего диагноза и/или проявлений, указывающих на клинически значимую патологию систем и органов, и/или имеющих симптомы тревоги. Допускалось наличие симптомов функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica-12, версия 6.1, серия 1203d, WinPepi (2004 г.) 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 распределению Гаусса. При значениях теста, близких к критическому, 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 2 критериям – Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk W) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov).

При значительных отклонениях распределения от гауссового 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 квартилей и/или процентилей.

Для описательной статистики учитывались: N наблюдений, среднее, доверительный интервал (95,0% ДИ, $\pm 95,0\%$ ДИ), геометрическая средняя, гармоническая средняя, медиана, сумма, квартили (нижний и верхний), проценти, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка.

При сравнении в одной группе результатов до и после приема лекарственного средства использовались следующие критерии: Вилкоксона (критерий знаков) и Мак-Нимана и др.

Данные о распределении качественных параметров (градации в оценке), а также сгруппированных количественных данных представлялись в виде частотных распределений (частотные таблицы) с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений.

Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двухсторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде k таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна – Мантеля – Ханцеля с оценкой p методом Монте-Карло.

При сравнении порядковых данных использовался критерий линейно-линейной зависимости с асимптотическим свойством с оценкой p методом Монте-Карло.

При сравнении частотных распределений в группах использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность.

При сравнении количественных показателей, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, выполняли дисперсионный анализ. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, применялся 2-сторонний тест Уилкоксона – Манна – Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. При небольшом количестве наблюдений в сравниваемых группах использовали 2-сторонний тест Манна – Уитни с точным вычислением значения p .

При решении вопроса о принятии нулевой гипотезы в качестве критического уровня значимости (2-сторонних тестов) использовалось значение $p=0,05$ (2,5%).

При уровне значимости нулевой гипотезы $p<0,05$ различия считались статистически значимыми. При $p>0,05$ предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отработка и валидация метода биоимпедансометрии

Для оценки метаболически активных частей массы тела использовалась тетраполярная многочастотная биоимпедансометрия с элементами векторного анализа. Используемый в данном исследовании прибор для биоимпедансометрии имеет фазочувствительную электронику, которая позволяет измерять изменения полного сопротивления и различать сопротивление и реактивное сопротивление 2 компонентов. Формула измерения основана на том, что конденсаторы в цепи переменного тока приводят к временной задержке t , т. е. максимум тока опережает по времени максимум напряжения. В организме каждая метаболически активная клетка характеризуется наличием разности электрических потенциалов у клеточной мембраны около 50–100 мВ. Этот потенциал позволяет клетке действовать как сферический конденсатор в переменном электрическом поле, при этом переменный ток имеет синусоидальную форму, и сдвиг измеряется в градусах ($^\circ$) и описывается как фазовый угол φ (фи) или α (альфа). Фазовый угол используется как общая мера целостности мембраны клеток. Он предоставляет информацию о состоянии клетки и общем состоянии тела пациента и, как параметр прямого измерения или «базовое значение», менее подвержен ошибкам, возникающим из-за проблем, связанных с измерительной техникой. Для проверки надежности повторных индивидуальных измерений проведен специальный анализ.

Проверка повторяемости (надежности измерений) проведена по показателям значений общего импеданса тела по 2 частотам: НЧ – низкая частота и ВЧ – высокая частота.

Такая проверка методов (способов) измерений указывается в международных документах (раздел 5.4.5.3 стандарта ISO/IEC 17025) как процедура, необходимая для стандартизации воспроизводимости методов измерения.

В данном исследовании использовался вариант повторных измерений в 2 визитах одним и тем же устройством в одних и тех же условиях. Фактически определена надежность использованного метода и прибора биоимпедансометрии, так как надежность – это степень, в которой метод исследования дает одни и те же результаты каждый раз, когда он применяется к одной и той же системе. Общие результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2
Проверка воспроизводимости биоимпедансометрии по сопоставлению значений биоимпеданса всего тела при низкой частоте (НЧ) и высокой частоте (ВЧ), измеренной до начала лечения (0) и после завершения лечения (1)
Table 2
Checking the reproducibility of bioimpedance by comparing the values of the impedance of the whole body at low frequency (LF) and high frequency (HF) measured before the start of treatment (0) and after the end of treatment (1)

Шифр	НЧ-0	НЧ-1	ВЧ-0	ВЧ-1
МСД	277	261	233	207
БАС	287	285	223	241
СНК	267	250	231	200
ВАА	276	210	227	196
АМЮ	256	261	223	221
ЖМА	288	243	251	216
ЯАН	233	232	193	191
АЕИ	275	278	239	230
СТС	271	264	245	215
ВКС	296	254	239	222
КВМ	222	229	186	192
РЕА	225	220	191	203
ССА	231	229	213	202
РТН	236	228	212	217
СЖС	248	241	197	215
СМП	204	195	161	174
ГЮВ	278	278	231	231
ЛТИ	192	205	185	182
РВМ	305	305	266	266
ЦКН	310	321	284	290

Проверка воспроизводимости по показателю корреляции и регрессии
Checking reproducibility by correlation and regression indicator

Variable	Correlations Marked correlations are significant at p<,05000, N=20 (Casewise deletion of missing data)					
	Means	Std. Dev.	НЧ	НЧ-1	ВЧ	ВЧ-1
НЧ	258,9	33,5	1	0,82	0,92	0,79
НЧ-1	249,5	33,0	0,82	1	0,83	0,93
ВЧ	221,5	29,9	0,92	0,83	1	0,82
ВЧ-1	215,6	27,4	0,79	0,93	0,82	1

Регрессионный анализ
НЧ/НЧ-1: $y=40,4\pm0,80\cdot x$;
$r=0,82$; $p=0,00001$; $r^2=0,68$
Intraclass correlation coefficient (one-way random model) [Shrout-Fleiss ICC 1,1] Using a single measurement: 0.79 (95% confidence interval=0.55 to 0.91)
ВЧ/ВЧ-1: $y=48,1\pm0,76\cdot x$; $r=0,82$; $p=0,00001$; $r^2=0,68$
Intraclass correlation coefficient (one-way random model) [Shrout-Fleiss ICC 1,1]
Using a single measurement: 0.81% confidence interval=0.59 to 0.92

Комментарий: коэффициенты внутриклассовой корреляции (Intraclass correlation coefficients – ICC), которые подходят для данных шкалы интервалов с предполагаемым нормальным распределением, представляют собой меры согласия, которые выражают корреляцию (в терминах абсолютного согласия) между измерениями в пределах отдельных лиц или групп сопоставленных лиц. Максимальное значение ICC – 1; нижний предел – неопределенное отрицательное значение. Как установлено ранее, значения ICC выше 0,75 следует рассматривать как свидетельство высокой надежности, а значения выше 0,4 – как свидетельство хорошей надежности.

Таким образом, проведенный биоимпедансный анализ характеризуется высокой степенью надежности при повторных измерениях для выбранной группы добровольцев. Использованный метод и прибор характеризуются высокой степенью надежности и воспроизводимости.

Дополнительный анализ: коэффициент повторяемости равен 0,89. Для 95% доверительного интервала (ДИ) 2 значения будут отличаться не более чем на это количество единиц – 95% CI 0,14–0,48, т. е. ошибка метода составляет 0,5–1,8%, среднее значение – 1,2%.

Информация об испытуемых

Описательные данные общей группы добровольцев, сформированной на визите скрининга: всего, в соответствии с критериями включения/исключения, в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение Итомедом, 10 человек получали лечение с эскалацией дозы.

Комментарий к табл. 3: в группе было мужчин 15% (95% ДИ (Fisher's) 4–35). С окружностью талии более 102 см для мужчин и 88 см для женщин: 8 человек, или 40%, при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9. Отношение талия/бедря выше референтных имеют 6 чел., или 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 11,9–54,3. По окружности запястья: мезоморфов – 11 чел. (55%; 95% ДИ (Fisher's) 31,5–76,9), эктоморфов – 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9) и эндоморфов – 1 (0,5%; 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9). По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60%; 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Проведен статистический анализ витальных показателей, таких как частота дыхания (ЧД, число в минуту), частота пульса (ЧСС, число в минуту), систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.). Значения артериального давления (САД и ДАД) имеют нормальное распределение: средняя САД составила 120 (95% ДИ 118–122) с отклонениями по 10-му и 90-му процентиллям 110–130 при медиане 120; средняя ДАД составила 74 (95% ДИ 73–76) с центильным размахом (10–90-й) 70–80 и при медиане 75. Полученные результаты показывают характерные для практически здоровых лиц результаты, о чем указано ниже.

Данные, полученные по таблицам частот индивидуальных значений артериального давления, указывают на наличие в группе лиц с пониженным ДАД (ниже 70) у 2 добровольцев, т. е. в 4,5% от всех при ожидаемой частоте 10%. По индивидуальным значениям САД (ниже 110 и/или выше 140) не обнаружено. Повышенных значений артериального давления не было зарегистрировано.

Таблица 3
Общие данные до начала приема препарата: демографические и антропометрические данные
Table 3
General data before taking the drug: demographic and anthropometric data

Шифр	Пол: М – 1, Ж – 0	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	Талия (см)	Бедра (см)	Запястье (см)	Индекс Т/Б	Л – 1, Ср – 2, Вы – 3
МСД	0	52	157	78	86	101	16,5	0,85	2
БАС	0	43	172	72	75	107	16	0,7	1
СНК	0	54	173	80	91	115	17	0,79	2
ВАА	0	55	164	71	97	97	16,5	1	2
АМЮ	1	32	197	80	90	104	17	0,87	2
ЖМА	0	49	170	82	89	113	17	0,79	2
ЯАН	1	47	171	60	82	95	17	0,86	2
АЕИ	0	53	156	80	95	117	15	0,81	2
СТС	0	21	171	79	87	110	15	0,79	1
ВКС	0	18	178	72	71	107	15	0,66	1
КВМ	0	39	168	92	99	108	17	0,92	2
РЕА	0	65	165	81	98	113	19	0,87	2
ССА	0	64	161	93	102	120	16	0,85	1
РТН	0	63	164	64	80	102	15	0,78	1
СЖС	0	60	165	70	78	107	15	0,73	2
СМП	1	65	170	69	91	102	17	0,89	1
ГЮВ	0	35	162	63	75	100	15	0,75	2
ЛТИ	0	44	172	93	99	120	17	0,82	2
РВМ	0	34	170	59	66	95	15	0,69	2
ЦКН	0	21	165	41	64	86	14	0,74	1

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; талия, бедра и запястье – окружность, см; Т/Б – отношение окружности бедер к талии; Л – 1, Ср – 2, Вы – 3 – степень выраженности симптомов: Л – легкая, Ср – средняя, Вы – выраженная.

В табл. 4 представлены результаты описательной статистики употребления алкогольных напитков.

Комментарий к результатам описательной статистики употребления алкогольных напитков. Научно обоснованным является выделение следующих категорий лиц в популяции:

- трезвенник: менее 12 доз алкоголя (этанола в год);
- малопьющий: до 13 доз алкоголя в месяц;
- пьющий умеренно: до 14 доз в неделю.

Примечание: 1 доза этанола – это 12 г чистого этанола.

Таким образом, трезвенник может за год употреблять 144 г чистого этанола и малопьющий 156 г в месяц [36].

В одном из документов, которые являются доказательными и относятся к рекомендациям, указывается минимальная безопасная доза этанола для популяции (больших групп населения) [37].

Безопасным (safe) уровнем потребления является:

- для мужчин – не более 2 доз алкогольного напитка в день;
- для женщин – не более 1 дозы алкогольного напитка в день;
- для возраста 65 лет и старше – не более 1 дозы.

Таблица 4
Результаты описательной статистики данных по употреблению алкогольных напитков группы добровольцев на этапе скрининга
Table 4
The results of descriptive statistics of data on the consumption of alcoholic beverages by a group of volunteers at the screening stage

Частота	Распределение добровольцев по частоте употребления алкогольных напитков	
	Доля, % от всех	ДИ 95% (Fisher's)
Ежедневно	0	
Несколько раз в неделю	0	
Несколько раз в месяц	55	31,5–76,9
Несколько раз в год	45	23,0–68,5
Не употреблял в течение последних 6 месяцев	0	0
Не употреблял никогда	0	0
Неизвестно	0	

Таблица 5
Основные клинические проявления у субъектов исследования
Table 5
The main clinical manifestations in the subjects of the study

Шифр	Описание клинических проявлений
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц
АМЮ	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога – периодически, 1 раз в неделю
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды, почти каждый день
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц

Полученные результаты: несколько раз в месяц – 55,0% (95% ДИ 31,5–76,9), несколько раз в год – 45,5% (95% ДИ 23,0–68,5) – характеризуют данную группу добровольцев как группу трезвенников и мало пьющих, не превышающих безопасный уровень потребления алкогольных напитков.

Употребление алкогольных напитков в течение последних 7 дней перед исследованием не зарегистрировано.

Основные клинические проявления указаны в табл. 5.

Комментарий к табл. 5: у 19 субъектов из 20 [95%; 95% ДИ (Fisher’s) 75–99] зафиксирована изжога в сочетании с дискомфортом, у 8 [40%; 95% ДИ (Fisher’s) 19–64] – дополнительно тошнота и отрыжка. Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагогастродуоденальной зоны ЖКТ.

Исходная (до начала лечения) оценка степени выраженности клинических проявлений проведена врачами и представлена в табл. 6 и описана выше. По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher’s) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher’s) 19,1–63,9).

В группе А 20,0% (95% ДИ (Fisher’s) 2,5–55,6%) – это лица мужского пола. В группе отсутствовали курящие лица или злоупотребляющие алкогольными напитками. Все участники имели жалобы, которые соответствовали диспепсии легкой (4 случая, 40%) и средней степени (6 случаев, 60%) выраженности.

Комментарий к табл. 8: имеется полное соответствие референтным значениям. Дополнительно на построенных диаграммах, по данным табл. 8, всех показателей статистически значимых индивидуальных отклонений от референтных значений не обнаружено.

Анализ первичных переменных

Выполнена оценка влияния лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности

Таблица 6
Общая характеристика группы А субъектов с эскалацией дозы до начала приема препарата
Table 6
General characteristics of group A subjects with dose escalation before starting the drug

Шифр	Пол: М – 1, Ж – 0	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	Талия (см)	Бедро (см)	Запястье (см)	Индекс Т/Б	Л – 1, Ср – 2, Вы – 3
БАС	0	43	172	72	75	107	16	0,7	1
СНК	0	54	173	80	91	115	17	0,79	2
АМЮ	1	32	197	80	90	104	17	0,87	2
ЖМА	0	49	170	82	89	113	17	0,79	2
АЕИ	0	53	156	80	95	117	15	0,81	2
РЕА	0	65	165	81	98	113	19	0,87	2
ССА	0	64	161	93	102	120	16	0,85	1
РТН	0	63	164	64	80	102	15	0,78	1
СЖС	0	60	165	70	78	107	15	0,73	2
СМП	1	65	170	69	91	102	17	0,89	1

Таблица 7
Описательная (Descriptive Statistics) статистика общих данных группы А из таблицы
Table 7
Descriptive Statistics of the general data of group A from the table

Variable	Valid N	Mean	Confidence -95%	Confidence ±95%	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
Возраст	10	54,8	47,0	62,6	57,0	49,0	64,0
Рост	10	169,3	161,4	177,2	167,5	164,0	172,0
Вес	10	77,1	71,1	83,1	80,0	70,0	81,0
Талия	10	88,9	82,6	95,2	90,5	80,0	95,0
Бедро	10	110,0	105,4	114,6	110,0	104,0	115,0
Запястье	10	16,4	15,5	17,3	16,5	15,0	17,0
Индекс Т/Б	10	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,9

Таблица 8
Результаты описательной статистики значений общего анализа крови в группе с эскалацией дозы до начала приема препарата (группа А)
Table 8
The results of descriptive statistics of the values of the total blood count in the group with dose escalation before taking the drug (group A)

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence - 95% CI	Confidence ±95% CI	Median	Lower Qvar-25	Upper Qvar-75
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, референтные значения – 2–15 мм Hg)							
СОЭ	10	15,2	10,2	20,2	16,0	9,0	20,0
Лейкоциты (референтные значения – 3,5–11×10 ⁹ Ед/л)							
Лейк	10	5,8	4,9	6,6	5,8	4,9	6,6
Эритроциты (референтные значения – 4–5 ×10 ¹²)							
Эритро	10	4,7	4,3	5,1	4,7	4,4	4,8
Гемоглобин (референтные значения – 135–160 г/л)							
Гемог	10	138,2	130,8	145,6	140,5	128,0	145,0
Гематокрит (референтные значения – 0,36–0,48)							
Гематок	10	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците, референтные значения – 27–31 пг)							
МСН	10	30,1	28,8	31,4	30,1	29,0	31,7
МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, референтные значения – 30–38 г/дл)							
МСНС	10	33,2	32,7	33,6	33,2	32,8	33,5
Тромбоциты (референтные значения – 150–320 ¹² Ед/л)							
Тромбоц	10	259,9	218,1	301,7	261,0	201,0	288,0
MPV (средний объем эритроцита, референтные значения – 6,5–12,0)							
MPV	10	6,4	6,1	6,7	6,2	6,2	6,4
PCT (тромбоцит: доля тромбоцитов в общем объеме цельной крови, референтные значения – 0,11–0,3%)							
PCT	10	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2
Эозин	10	2,8	2,2	3,4	3,0	3,0	3,0
Палоч	10	3,3	2,8	3,8	3,0	3,0	4,0
Сегмен	10	57,8	53,5	62,1	57,0	55,0	63,0
Моноц	10	5,8	4,6	7,0	5,5	4,0	7,0
Лимфоц	10	30,1	26,1	34,1	30,5	28,0	34,0

симптомов на 30-й день лечения и общую удовлетворенность субъектов исследования лечением. Оценена безопасность в сопоставлении с показателем отношения дозы к величине активной клеточной массы.

Влияние лечения Итомедом на облегчение симптомов на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале представлено в табл. 9.

Комментарий к табл. 9: положительный эффект отмечен у 16 человек – 80% (95% ДИ (Fisher’s) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 (70%) – полный (95% ДИ (Fisher’s) 45,7–88,1).

Таблица 9
Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале
Table 9
Evaluation of the effectiveness of treatment with Itomed on Leeds Assessment

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю	Состояние не изменилось, жалобы прежние	0
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт сохранился, других жалоб не было	1
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт в эпигастрии, послабление стула на фоне лечения	1
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц	Жалоб нет	1
АМЮ	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	0
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Ощущение кислого во рту, изжога периодически	0
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу, тошнота не возникала ни разу, отрыжка реже 1 раза в месяц	1

Окончание таблицы 9

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Тошнота не возникала ни разу за 2 недели. Отрыжка воздухом не возникала ни разу за 2 недели	1
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возник ни разу за 2 недели, тошнота не возникала ни разу за 2 недели, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога периодически, 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды почти каждый день	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возник ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю	Изжога чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт реже чем 1 раз в месяц	0
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц	Изжога и дискомфорт не возникали	1

Таблица 10

Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале в группе А (эскалация дозы)

Table 10

Evaluation of the effectiveness of treatment with Itomed on Leeds Assessment in group A (dose escalation)

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Бал оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
БАС	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт реже 1 раза в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт сохранился, других жалоб не было	1
СНК	Изжога 1 раз в день, чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, чаще 2 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Дискомфорт в эпигастрии, послабление стула на фоне лечения	1
АМО	Изжога 1 раз в день или чаще, дискомфорт 1 раз в день, но чаще 1 раза в неделю, тошнота реже 1 раза в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
ЖМА	Изжога 2 раза в неделю, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Отрыжка воздухом 1 раз в день или чаще	Жалоб нет	1
АЕИ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Ощущение кислого во рту, изжога периодически	0
РЕА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Тошнота не возникала ни разу за 2 недели. Отрыжка воздухом не возникла ни разу за 2 недели	1
ССА	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели, тошнота не возникала ни разу за 2 недели, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
РТН	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СЖС	Ощущение кислого во рту, изжога периодически, 1 раз в неделю	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1
СМП	Изжога, тяжесть в животе после еды, почти каждый день	Изжога не возникала ни разу за 2 недели. Дискомфорт не возникал ни разу за 2 недели. Отрыжка не возникала ни разу за 2 недели	1

Комментарий к табл. 10: из 10 случаев у 1 нет эффекта: отсутствие эффекта в 10% при 95% ДИ (Fisher's) 3–44,5.

Комментарий к табл. 11: из 10 случаев у 3 нет эффекта: 30% при 95% ДИ (Fisher's 6,7–65,2).

Сопоставление эффективности групп А [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало, что разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации недостоверна (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Удовлетворенность лечением. Общая удовлетворенность субъектов исследования лечением представлена в табл. 12.

Таблица 11

Оценка эффективности лечения Итомедом по Лидской шкале в группе В (без эскалации дозы)

Table 11

Evaluation of the effectiveness of treatment and maintenance with Itomed on Leeds Assessment in group B (without dose escalation)

Шифр	Описание клинических проявлений		
	До начала лечения	Через 30 дней лечения	Балл оценки эффекта (1 – полный, 0 – отсутствие)
МСД	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в месяц. Отрыжка воздухом 1 раз в неделю	Состояние не изменилось, жалобы прежние	0
ВАА	Дискомфорт 1 раз в неделю, тошнота 1 раз в неделю, отрыжка воздухом 1 раз в месяц	Жалоб нет	1
ЯАН	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога 2 раза в месяц, но чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю	0
СТС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога реже чем 1 раз в месяц, дискомфорт не возникал ни разу, тошнота не возникала ни разу, отрыжка реже 1 раза в месяц	1
ВКС	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
КВМ	Изжога 1 раз в неделю, но чаще 1 раза в день. Дискомфорт 1 раз в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ГЮВ	Изжога постоянная, каждый день	Изжога и дискомфорт не возникали	1
ЛТИ	Изжога, тяжесть в животе после еды, кислый привкус во рту, тошнота 2–3 раза в неделю	Изжога и дискомфорт не возникали	1
РВМ	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота 1 раз в неделю	Изжога чаще 1 раза в неделю. Дискомфорт реже чем 1 раз в месяц	0
ЦКН	Изжога 1 раз в неделю. Дискомфорт 1 раз в неделю. Тошнота реже 1 раза в месяц	Изжога и дискомфорт не возникали	1

Таблица 12
Оценка удовлетворенности субъектов исследования лечением
Table 12
Assessment of the satisfaction of the study subjects with treatment

1. Укажите, какой (-ие) из следующих симптомов вы испытывали последние 14 дней	Число	% от 20 случаев
1. Изжога в течение дня	2	10 (Fisher's)=0,012–0,317
2. Изжога в ночное время	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
3. Кислотный рефлюкс	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
4. Затруднения при глотании	0	
5. Боль в животе	0	
2. Оцените, пожалуйста, степень облегчения, которая достигается после принятия лекарственного средства		
1. Облегчение отсутствует	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
2. Облегчение незначительное	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
3. Облегчение умеренное	0	
4. Облегчение значительное	7	35 (Fisher's)=0,154–0,592
5. Полностью устраняет симптом	9	45 (Fisher's)=0,231–0,685
Степень облегчения значительная и полная составляет	80 (Fisher's)=0,563–0,943	
3. Я удовлетворен (-а) быстротой действия лекарственного средства		
1. Полностью согласен	5	25 (Fisher's)=0,087–0,491
2. Согласен	10	50 (Fisher's)=0,272–0,728
3. Затрудняюсь ответить	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
4. Не согласен	2	10 (Fisher's)=0,012–0,317
5. Полностью не согласен		
Удовлетворенность быстротой действия лекарственного средства составляет	75 (Fisher's)=0,509–0,913	
4. В целом я удовлетворен (-а) тем, насколько хорошо данное лекарственное средство уменьшает беспокоящие меня симптомы		
1. Полностью согласен	6	30 (Fisher's)=0,119–0,543
2. Согласен	11	55 (Fisher's)=0,315–0,769
3. Затрудняюсь ответить	3	15 (Fisher's)=0,032–0,379
4. Не согласен	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
5. Полностью не согласен		
Данное лекарственное средство хорошо уменьшает беспокоящие меня симптомы	85 (Fisher's)=0,621–0,968	
5. Я уверен (-а), что при приеме данного лекарственного средства мое самочувствие улучшится		
1. Полностью согласен	9	45 (Fisher's)=0,231–0,685
2. Согласен	8	40 (Fisher's)=0,191–0,639
3. Затрудняюсь ответить	2	
4. Не согласен	1	
5. Полностью не согласен		
При приеме данного лекарственного средства самочувствие улучшится	85 (Fisher's)=0,621–0,968	

Окончание таблицы 12

6. Я уверен (-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		
1. Полностью согласен	6	
2. Согласен	11	
3. Затрудняюсь ответить	1	
4. Не согласен	2	
5. Полностью не согласен		
Уверен(-а), что данное лекарственное средство будет продолжать мне помогать		85 (Fisher's)=0,621–0,968
7. Данное лекарственное средство легко принимать		
1. Полностью согласен	13	65 (Fisher's)=0,408–0,846
2. Согласен	7	35 (Fisher's)=0,154–0,592
3. Затрудняюсь ответить		
4. Не согласен		
5. Полностью не согласен		
8. Данное лекарственное средство удобно для приема		
1. Полностью согласен	11	55 (Fisher's)=0,315–0,769
2. Согласен	8	40 (Fisher's)=0,191–0,639
3. Затрудняюсь ответить	1	5 (Fisher's)=0,001–0,249
4. Не согласен		
5. Полностью не согласен		
9. Я буду продолжать принимать данное лекарственное средство для уменьшения беспокоящих меня симптомов		
1. Полностью согласен	5	25 (Fisher's)=0,087–0,491
2. Согласен	10	50 (Fisher's)=0,272–0,728
3. Затрудняюсь ответить	3	
4. Не согласен	2	
5. Полностью не согласен		

Комментарий к табл. 12: вопросы 7 и 8 позволяют оценить возможность ложных ответов. Так, в вопросе 8 «Данное лекарственное средство удобно для приема» отмечена позиция «Затрудняюсь ответить», что явно противоречит вопросу 7 «Данное лекарственное средство легко принимать», т. е. такой ответ можно считать ложным. При учете 95% ДИ от 0 до 15% возможны ложные ответы (в 5% случаев). Возможная ошибка (ложный ответ) в ответах при 95% достоверности максимум 15%. Таким образом, значения выше 15% являются истинными.

При самооценке удовлетворенности лечением участники исследования отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;

- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher’s) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher’s) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher’s) 50,9–91,3.

Возможное влияние Итомеда на соотношение компонентов в массе тела: внеклеточная вода / внутриклеточная вода, безжировая масса / жировая масса, скелетно-мышечная масса / жировая масса.

В табл. 13 представлены результаты описательного статистического анализа соотношения компонентов массы тела испытуемых до и после лечения.

Комментарий к табл. 13: как следует из таблицы, достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Итог анализа по первичным точкам оценки. Таким образом, лечение Итомедом эффективно и сопровождается облегчением симптомов. Так, на основании

Таблица 13
Описательная статистика данных биоимпедансометрии
Table 13
Descriptive statistics of bioimpedance data

Variable	Valid N	До приема препарата						По окончании лечения (на 30-й день)					
		Mean	CI 95%	CI ±95%	Median	Q25	Q75	Mean	CI 95%	CI ±95%	Median	Q25	Q75
ЖМ (кг)	20	22,1	18,4	25,8	19,6	15,8	28,6	21,3	17,6	24,9	20,2	15,4	27,2
ЖМ (%)	20	27,5	23,3	31,6	27,5	23,5	34,5	27,2	23,4	31,0	26,5	22,5	33,0
БЖМ (кг)	20	53,1	50,0	56,2	53,0	49,2	56,8	54,4	50,5	58,4	53,8	49,8	58,2
АКМ (кг)	20	34,8	32,8	36,8	35,2	32,5	37,2	35,3	33,2	37,3	35,5	33,2	37,5
АКМ (%)	20	47,5	44,8	50,1	48,5	42,5	49,5	47,0	44,4	49,5	47,0	42,0	49,5
ОВ (л)	20	39,5	36,7	42,4	38,8	36,0	42,2	39,9	37,0	42,7	39,4	36,4	42,6
ООЖ (л)	20	33,5	31,8	35,2	34,2	30,6	35,5	33,7	31,9	35,5	33,9	30,8	36,3
ОВнек. (л)	20	11,2	10,6	11,8	11,1	10,1	11,9	11,4	10,7	12,1	11,7	10,5	12,4
ОВнук. (л)	20	22,3	21,2	23,5	22,6	20,5	23,8	22,3	21,0	23,5	22,3	20,6	24,3
ОО (ккал)	20	1485	1414	1557	1452	1380	1566	1413	1242	1583	1442	1370	1586
ФУгол 28	20	8,8	8,0	9,6	8,7	7,5	9,9	8,3	7,4	9,1	8,0	7,3	9,7
ФУгол 115	20	32,3	30,0	34,6	32,1	29,0	35,6	30,6	28,0	33,2	30,2	27,8	35,2

Примечания: CI – доверительный интервал ±95%, Q – квартили (25-й и 75-й), ЖМ – жировая часть массы, БЖМ – безжировая масса, АКМ – активная клеточная масса, ОВ – общая вода, ООЖ – общий объем жидкости, ОВнек. – объем внеклеточной жидкости, ОВнук. – объем внутриклеточной жидкости, ОО – базовая потребность в энергии (основной обмен), ФУгол 28 – фазовый угол при низкой частоте, ФУгол 115 – фазовый угол при высокой частоте.

сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2×2) показало отсутствие статистической достоверности (χ^2 (df=1)=1,25, $p=0,26$ и Fisher exact p , one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Участники исследования при самооценке удовлетворенности лечением отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3.

Как следует из табл. 13, достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итогомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Вторичные точки оценки. Оценка сопряженности эффективности и удовлетворенности лечением со степенью выраженности метаболической дисфункции: сопоставление эффективности с антропометрическими показателями дисметаболизма (окружность талии и отношение окружности талии к окружности бедра) показано в табл. 14.

Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: дополнительная достоверная прямая положительная корреляция (эффективность / компонент массы) обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: АКМ (кг) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$. Таким образом, определена средняя степень корреляции для АКМ и слабая взаимосвязь между эффективностью и компонентами массы тела, участвующими в водно-электролитном балансе. Рассчитанная предрасположенность к отсутствию эффекта при значениях АКМ менее 34 кг составляет 80,0% (рассчитано в статистической модели).

Таблица 14

Сопоставление эффективности итоприда с наличием признаков дисметаболизма или компонентов метаболического синдрома

Table 14

Comparison of the effectiveness of Itopride with the presence of signs of dysmetabolism or components of metabolic syndrome

Шифр	До приема препарата		После лечения		Наличие ДМ (1 – да)	Наличие эффекта (1 – да)
	Талия	Индекс Т/Б	Талия	Индекс Т/Б		
МСД	86	0,85	88	0,87	1	0
БАС	75	0,7	87	0,98	0	1
СНК	91	0,79	95	0,87	1	1
ВАА	97	1	93	1,07	1	1
АМЮ	90	0,87	91	0,9	1	1
ЖМА	89	0,79	98	0,89	0	1
ЯАН	82	0,86	74	0,8	1	0
АЕИ	95	0,81	91	0,78	1	0
СТС	87	0,79	90	0,79	0	1
ВКС	71	0,66	74	0,7	0	1
КВМ	99	0,92	99	0,89	1	1
РЕА	98	0,87	100	0,89	1	1
ССА	102	0,85	102	0,85	1	1
РТН	80	0,78	82	0,78	0	1
СЖС	78	0,73	81	0,75	0	1
СМП	91	0,89	100	0,95	1	1
ГЮВ	75	0,75	75	0,75	0	1
ЛТИ	99	0,82	99	0,82	0	1
РВМ	66	0,69	66	0,69	0	0
ЦКН	64	0,74	64	0,74	0	1

Примечание: ДМ – дисметаболизм (устанавливался по сочетанию 2 показателей окружности талии и индекса талия/бедро).

Дополнительный анализ данных таблицы показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 испытуемого не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Exact 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях – 30% при 95% ДИ (Fisher’s) 6,7–65,2. Сопоставление по частотной таблице 2×2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма, представлено в табл. 15, 16.

С учетом наличия изменений в лабораторных маркерах до и после лечения проведено сопоставление по медианной статистике (табл. 17).

На рис. 2 показано графическое сопоставление медианных значений глюкозы в крови до (Глюкоза_до) и после лечения препаратом (Глюкоза_пос).

Статистический анализ медианных значений представлен ниже.



Таблица 15
Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови до лечения
Table 15
Comparison of efficacy with routine blood biochemical parameters before treatment

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence	Confidence	Median	Lower	Upper
Белок	10	71,5	69,9	73,2	71,7	69,0	73,3
Били_Общ	10	11,9	8,2	15,5	10,3	8,7	11,7
Билиру_Связ	10	2,1	1,4	2,8	1,7	1,5	2,1
Креатин	10	80,8	74,6	87,0	81,9	73,5	84,8
Мочев	10	6,0	4,8	7,1	6,0	5,1	7,0
Глюкоза	10	5,3	5,0	5,7	5,3	5,0	5,6
Амилаза	10	59,3	44,3	74,3	51,4	49,1	71,5
АСТ	10	22,5	18,7	26,4	21,7	19,9	23,7
АЛТ	10	20,3	13,6	27,0	19,0	15,5	24,0
ЩФ	10	68,1	58,0	78,2	64,4	57,0	75,4
Холест	10	6,3	5,6	7,7	6,5	4,8	8,9
СРБ	10	2,9	0,6	5,2	1,7	0,4	5,7

Таблица 16
Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови после лечения
Table 16
Comparison of efficacy with routine blood biochemical parameters after treatment

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet 1)						
	Valid N	Mean	Confidence	Confidence	Median	Lower	Upper
Белок	9	74,5	71,7	77,3	74,9	72,2	77,0
Били_Общ	10	13,1	8,2	18,0	11,2	9,0	15,7
Билиру_Связ	10	2,2	1,4	3,0	2,0	1,5	2,2
Креатин	10	80,7	74,0	87,3	78,2	73,2	84,2
Мочев	10	5,7	4,5	6,9	5,1	4,8	5,9
Глюкоза	10	4,7	4,3	5,1	4,7	4,5	5,1
Амилаза	10	62,0	47,6	76,4	56,4	52,7	61,8
АСТ	10	25,0	20,6	29,3	24,8	20,3	27,5
АЛТ	10	24,4	19,3	29,4	24,1	17,8	31,7
ЩФ	10	74,3	58,7	89,9	66,4	58,4	98,5
Холест	10	5,6	4,8	6,4	6,0	4,1	6,8
СРБ	10	3,1	0,8	5,4	1,6	0,4	4,9

Таблица 17
Сопоставление медианных значений показателей крови до и после лечения
Table 17
Comparison of median values of blood parameters before and after treatment

Variable	Valid N	До назначения препарата			После 30 дней приема препарата		
		Median	Lower	Upper	Median	Lower	Upper
Белок	10	71,7	69,0	73,3	74,9	72,2	77,0
Били_Общ	10	10,3	8,7	11,7	11,2	9,0	15,7
Билиру_Связ	10	1,7	1,5	2,1	2,0	1,5	2,2
Креатин	10	81,9	73,5	84,8	78,2	73,2	84,2
Мочев	10	6,0	5,1	7,0	5,1	4,8	5,9
Глюкоза	10	5,3	5,0	5,6	4,7	4,5	5,1
Амилаза	10	51,4	49,1	71,5	56,4	52,7	61,8
АСТ	10	21,7	19,9	23,7	24,8	20,3	27,5
АЛТ	10	19,0	15,5	24,0	24,1	17,8	31,7
ЩФ	10	64,4	57,0	75,4	66,4	58,4	98,5
Холестерол	10	6,5	4,8	8,9	6,0	4,1	6,8
СРБ	10	1,7	0,4	5,7	1,6	0,4	4,9

Аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квантилями) – Me=4,7

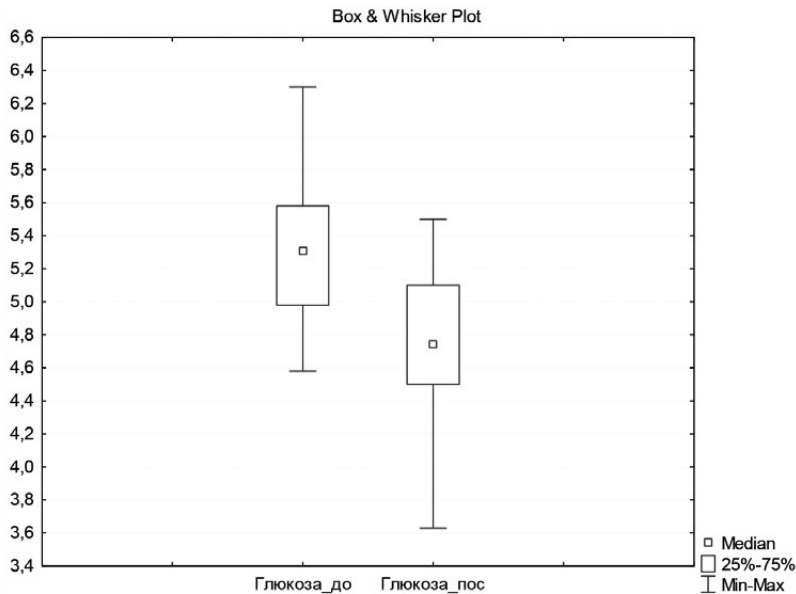


Рис. 2. Графическое сопоставление медианных значений глюкозы в крови до и после лечения
Fig. 2. Graphical comparison of median blood glucose values before and after treatment

Pair of Variables	Sign Test Marked tests are significant at p <,05000			
	No. of Non-ties	Percent v<V	Z	p-value
Глюкоза_до & Глюкоза_пос	10	10,0	2,21	0,026857

Pair of Variables	Wilcoxon Matched Pairs Test Marked tests are significant at p<,05000			
	Valid N	T	Z	p-value
Глюкоза_до & Глюкоза_пос	10	2,0	2,59	0,009345

при Q25/75=4,5–5,1 в сравнении с Me=5,3 при Q25/75=5,0–5,6. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: Me=5 при Q25/75=4,8–5,9 в сравнении с Me=6,0 при Q25/75=5,1–7,0.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий, но имеется тенденция к снижению содержания после лечения. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Гематологический анализ. Значения гематологических показателей на всех визитах находятся в границах референтных значений по средним, медиане и дисперсии по 95% ДИ и 25–75-м квартилям. Достоверных изменений по визиту после лечения по сравнению с первым (без лечения) не выявлено. Нежелательных реакций по гематологическим показателям на лечение Итомедом не зарегистрировано.

Оценка сопряженности безопасности со степенью выраженности метаболической дисфункции: клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Состояние физиологического базального кетоза. Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценки состояния печени по данным эластометрии. Результаты эластометрии печени представлены в табл. 18.

Описательная статистика показана в табл. 19.

На рис. 3 представлены результаты медианной статистики.

Учитывая более низкие значения (270,0 дБ/м) 25-й квартили после 30 дней посчитана частота встречаемости такого значения и ниже в группе до начала лечения и через 30 дней лечения. Получено: до – 1 случай, после 30 дней – 5 случаев. Полученные данные обработаны методом частотных таблиц.

Таблица 18
Результаты оценки стеатоза печени (дБ/м) до и после 30 дней приема препарата Итомед
Table 18
The results of the assessment of liver steatosis (dB/m) before and after 30 days of using Itomed

Шифр	До назначения		Через 30 дней приема	
	UAP (дБ/м)	Степень выраженности	UAP (дБ/м)	Степень выраженности
МСД	377	3	376	3
БАС	320	3	208	0
СНК	325	3	255	1
ВАА	294	3	359	3
АМЮ	316	3	376	3
ЖМА	291	2	216	0
ЯАН	302	3	274	2
АЕИ	322	3	275	2
СТС	350	3	374	3
ВКС	375	3	266	2
КВМ	294	3	312	3
РЕА	376	3	302	3
ССА	371	3	330	3
РТН	240	1	282	2
СЖС	278	2	328	3
СМП	287	2	254	1
ГЮВ	367	3	367	3
ЛТИ	329	0	351	3
РВМ	290	2	282	2
ЦКН	271	2	282	2

Таблица 19
Описательная статистика данных табл. 18
Table 19
Descriptive statistics of the data in Table 18

Variable	Descriptive Statistics								
	Valid N	Mean	95% ДИ	±95% ДИ	Median	Q25	Q75	10-Perc	90-Perc
UAP_0	20	318,8	300,1	337,4	318,0	290,5	358,5	274,5	375,5
UAP_30	20	303,5	278,9	328,0	292,0	270,0	355,0	235,0	375,0

Proportions (of Yes): A (30 дней после), –0.30 in B (до лечения), –0.05. Risk (of Yes) in population: 17.50% (calculated). Exposed to risk factor: 50.00% (calculated). Exact tests: Fisher’s P: One-tailed: p=0.046. N – 1 chi-square=4.221, p=0.040. Pearson’s chi-square=4.329, p=0.037.

ODDS RATIO (A:B)=8.14 [reciprocal=0.12], Mid-P exact confidence intervals: 95%: 1.00 to 197.57. PETO ODDS RATIO (A:B)=5.41 [reciprocal=0.18, Confidence intervals: 95%: 1.08 to 27.08.

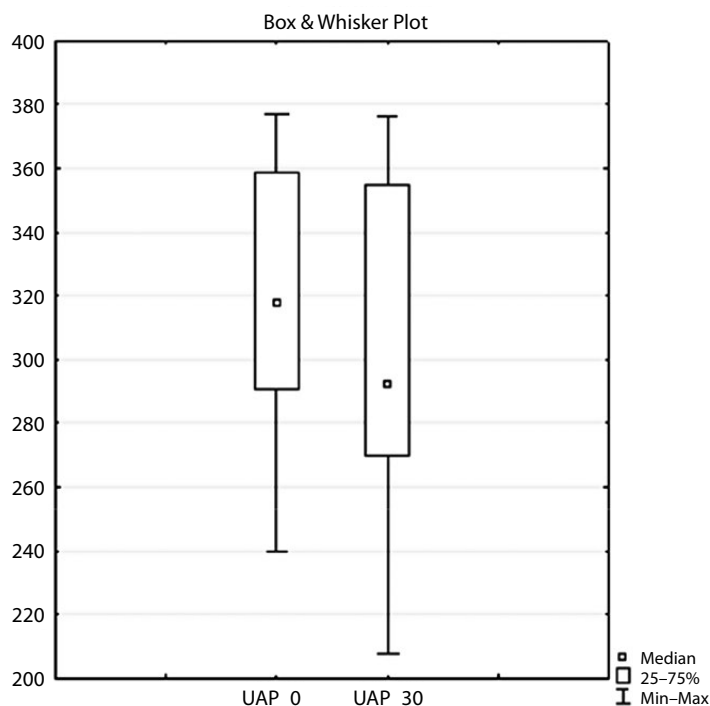


Рис. 3. Результаты медианной статистики значений стеатоза печени до (UAP_0) и после (UAP_30) 30 дней приема препарата Итомед
Fig. 3. Results of median statistics of liver steatosis values before (UAP_0) and after (UAP_30) 30 days of taking the Itomed

Оценка состояния печени по данным эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR – Odd Ratio) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Итоги анализа по вторичным точкам оценки. Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: эффект: ЖМ (должная): $y=14,3 \pm 1,9 \cdot x$; $r=0,50$; $p=0,0255$; $r^2=0,25$. Нет корреляции по измеренным значениям ЖМ. Дополнительная достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$.

Дополнительный анализ данных таблицы 17 показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Ехаст 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях, 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 6,7–65,2). Сопоставление по частотной таблице

2x2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма: аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями) – Me=4,7 при Q25/75=4,5–5,1 в сравнении с Me=5,3 при Q25/75=5,0–5,6. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: Me=5 при Q25/75=4,8–5,9 в сравнении с Me=6,0 при Q25/75=5,1–7,0.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценка состояния печени по данным эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное контролируемое рандомизированное сопоставительное исследование по уточнению эффективности и безопасности лекарственного средства Итомед у пациентов с необследованной диспепсией на основе самооценки пациентов и с учетом их метаболических характеристик позволило получить ряд новых данных. Всего, в соответствии с критериями включения/исключения, в исследование на визите скрининга включено 20 волонтеров, не имеющих существенной структурной патологии, т. е. число наблюдений (N) в этой группе составило 20 случаев (N=20). При этом все 20 человек начали лечение Итомедом, 10 человек получали лечение с эскалацией дозы.

В группе было мужчин 15% (95% ДИ (Fisher's) 4–35). С окружностью талии выше 102 см для мужчин и 88 см для женщин – 8 чел., или 40%, при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9. Отношение талия/бедро выше референтных имеют 6 чел., или 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 11,9–54,3. По окружности запястья: мезоморфов – 11 чел. (55% при 95% ДИ (Fisher's) 31,5–76,9), эктоморфов – 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9) и эндоморфов – 1 (0,5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9). По оценке врачей, общая степень

выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Полученные результаты по употреблению алкогольных напитков: несколько раз в месяц – 55,0% (95% ДИ 31,5–76,9), несколько раз в год – 45,5% (95% ДИ 23,0–68,5) – характеризуют данную группу добровольцев как группу трезвенников и малопьющих, не превышающих безопасный уровень потребления алкогольных напитков.

Употребление алкогольных напитков в течение последних 7 дней до включения в исследование не зарегистрировано.

У 19 субъектов из 20 (95%; 95% ДИ (Fisher's) 75–99) зафиксирована изжога в сочетании с дискомфортом, у 8 (40%; 95% ДИ (Fisher's) 19–64) дополнительно тошнота и отрыжка. Суммарный спектр клинических проявлений в выбранной группе соответствует функциональным желудочно-кишечным расстройствам в виде диспепсии, одним из механизмов которых является развитие расстройства моторики эзофагогастроудоденальной зоны ЖКТ.

По оценке врачей, общая степень выраженности симптомов отмечена как средняя у 12 (60% при 95% ДИ (Fisher's) 36,1–80,9) добровольцев и легкая у 8 (40% при 95% ДИ (Fisher's) 19,1–63,9).

Положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Разность в эффективности лечения группы с эскалацией дозы в сравнении с группой без эскалации недостоверна (χ^2 (df=1)=1,25, $p=0,26$ и Fisher exact p , one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Участники исследования при самооценке удовлетворенности лечением отметили следующее:

- значительная и полная степень облегчения составляет 80% при 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3;
- удовлетворенность быстротой действия – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3;
- хорошее действие по уменьшению симптомов – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- улучшение самочувствия – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- уверенность в продолжении положительного эффекта – 85% при 95% ДИ (Fisher's) 62,1–96,8;
- возможность получить уменьшение беспокоящих симптомов при продолжении приема данного лекарственного средства – 75% при 95% ДИ (Fisher's) 50,9–91,3.

Достоверных отличий в соотношении компонентов массы тела до и после лечения Итомедом не выявлено.

Однако следует обратить внимание на тенденцию увеличения в соотношении АКМ/ЖМ от 1,73 до приема лекарства до 1,82 после лечения при сравнении по 75-м квартилям.

Лечение Итомедом эффективно и сопровождается облегчением симптомов. Так, на основании сообщений субъектов исследования о частоте и степени выраженности симптомов на 30-й день лечения по Лидской шкале положительный эффект отмечен у 16 человек (80%; 95% ДИ (Fisher's) 56,3–94,3), из них у 2 – частичный эффект, 14 – полный (70%; 95% ДИ (Fisher's) 45,7–88,1).

Сопоставление эффективности лечения группы А (с эскалацией дозы) [90% (95% ДИ (Fisher's) 55,5–99,7)] и В (без эскалации) [70% (95% ДИ (Fisher's) 34,8–93,3)] по эффективности методом частотных таблиц (таблица 2х2) показало отсутствие

статистической достоверности (Chi-square (df=1)=1,25, p=0,26 и Fisher exact p, one-tailed=0,29, two-tailed=0,58).

Анализ: ДМ: эффект: $y=0,9-0,2 \cdot x$; $r=-0,25$; $p=0,29$; $r^2=0,06$. Достоверной сопряженности нет. Имеется тенденция с обратной взаимосвязью эффективности и наличием дисметаболизма (r (Spearman) = $-0,25$).

Значения после окончания приема препарата: эффект: ЖМ (должная): $y=14,3 \pm 1,9 \cdot x$; $r=0,50$; $p=0,0255$; $r^2=0,25$. Не получено корреляции по измеренным значениям ЖМ. Дополнительная достоверная прямая положительная корреляция обнаружена со значениями следующих компонентов массы тела: АКМ (кг) должная $r=0,50$, $p=0,044$, АКМ (кг) измеренная $r=0,57$, $p=0,008$; ООЖ (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ООЖ (л) измеренный $r=0,50$, $p=0,025$; ОВнек. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнек. (л) измеренный $r=0,45$, $p=0,044$; ОВнук. (л) должный $r=0,46$, $p=0,044$, ОВнук. (л) измеренный $r=0,46$, $p=0,044$.

Дополнительный анализ данных таблицы 17 показывает следующее. В 10 случаях без дисметаболизма (ДМ=0) у 1 не отмечено положительного эффекта (10% при 95% ДИ (Exact 95%) 0,5–39,4). При этом у 10 лиц с ДМ отсутствие эффекта отмечено в 3 случаях, 30%, при 95% ДИ (Fisher's) 6,7–65,2. Сопоставление по частотной таблице 2x2 не выявило достоверной разницы: Fisher exact p, one-tailed p=0,29, Chi-square (B/C) p=0,077.

Сопоставление эффективности с рутинными биохимическими показателями крови, относящимися к критериям дисметаболизма: аналитическое сопоставление содержания глюкозы в крови (ммол/л) до назначения Итомеда в сравнении с 30-м днем приема препарата показывает существенную достоверную разность: содержание глюкозы после 30 дней лечения оказалось ниже в сравнении с днем начала лечения (медиана с 25-м и 75-м квартилями) – $Me=4,7$ при $Q_{25}/Q_{75}=4,5-5,1$ в сравнении с $Me=5,3$ при $Q_{25}/Q_{75}=5,0-5,6$. Обнаружена достоверная разность в содержании мочевины в крови: $Me=5$ при $Q_{25}/Q_{75}=4,8-5,9$ в сравнении с $Me=6,0$ при $Q_{25}/Q_{75}=5,1-7,0$.

Сопоставление содержания холестерина в крови до и после лечения не выявило достоверных отличий, но имеется тенденция к снижению его содержания в крови. Аналогичная ситуация определена для содержания в крови общего билирубина (Били_Общ), связанного билирубина (Билиру_Связ), креатинина, амилазы, СРБ, АСТ и АЛТ.

Клинически значимая нежелательная реакция отмечена у 1 добровольца (СНК) в виде послабления стула легкой степени выраженности, не нуждающаяся в отмене препарата. У этого субъекта, по антропометрическим данным, имела место метаболическая дисфункция. Частота составила 5% при 95% ДИ (Fisher's) 0,1–24,9.

По лабораторно-биохимическим показателям безопасности нежелательных реакций не обнаружено.

Выявить сопряженность нежелательных реакций со степенью выраженности дисметаболизма не удалось.

Зарегистрированные значения физиологического кетоза до назначения лечения варьировали от 0 до 2,7 ppm, на 30-й день лечения – от 0 до 2,4 ppm. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта у препарата Итомед на интенсивность физиологического кетоза.

Оценка состояния печени по данным транзистентной эластометрии выявила возможное достоверное влияние приема препарата Итомед на стеатоз печени с шансом снижения (OR) степени стеатоза, который составил 5,4 при 95% ДИ 1,08–27,08.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность применения Итоприда у пациентов с необследованной диспепсией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. May 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(7):567–578.
2. Lazebnik L.B. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;5(153):4–18. (in Russian)
3. Wauters L, Dickman R, Drug V., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:307–331.
4. Talley N.J., Vakil N.B. & Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756–1780.
5. Kim Y.S., et al. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2012;18(18):2231–2237.
6. Van Boxel O.S., et al. Functional dyspepsia patients have lower mucosal cholecystokinin concentrations in response to duodenal lipid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(2):205–212.
7. Witte A.B., et al. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(2):28–36.
8. Lankarani K.B., Moghadami M., Masoumpour M., Geramizadeh B. & Omrani G.R. Serum leptin level in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis*. 2004;36(11):717–721.
9. Yang H., Hou C., Xiao W., Qiu Y. The role of mechanosensitive ion channels in the gastrointestinal tract. *Front. Physiol*. 2022;13:904203.
10. Abdusattarov A.A., Zhurayeva M.A., Sobirzhonova N.A. Functional dyspepsia in patients with diabetes mellitus type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World Bulletin of Public Health*. 2023;29:151–153.
11. Diaofeng Wu, Qi Zhang, Bo Sun, Xianzhong Yan, Yong Tang, Xiulan Qiao, Qin Chen, Shuguang Yu, Fanrong Liang. 1H NMR-based metabolomic study on the metabolic changes in the plasma of patients with functional dyspepsia and the effect of acupuncture. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51(3):698–704. ISSN: 0731-7085
12. Volarić M., Šojat D., Majnarić L.T., Vučić D. The Association between Functional Dyspepsia and Metabolic Syndrome – The State of the Art. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2024;21:237.
13. Choung RS, Talley NJ, Peterson J, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Zinsmeister AR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:180–187.
14. Li YH, Gong PL, Hou XH, Chen J, Liu NZ, Tian DA, Tang FA, Feng CW, Yang YX, Li HB. Itopride in treatment of 104 patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. 2005;7:524–528.
15. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol*. 2006;41:513–523.
16. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastropromkinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1231–1237.
17. Ford A.C., et al. Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *The Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702.
18. Rai RR, et al. A Prospective Multicentric Postmarketing Observational Study to Characterize the Patient Population with Reduced Gastrointestinal Motility among Indian Diabetic Patients Receiving Itopride: The Progress Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019 Jul-Sep;9(3):148–153.
19. Han, L., Zhao, L., Zhou, Y., et al. Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding irritable bowel syndrome and depression comorbidity. *ISME J*. 2022;16:983–996.
20. Keshteli AH, Madsen KL, Mandal R, et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:723–732.
21. Global Itopride Hydrochloride API Market Size, Scope And Forecast Report. Report ID : 938053. Published: April 2024. Study Period: 2021–2031. Pages: 220.
22. Henry P. Parkman. Chapter 24. Prokinetic agents for gastroparesis. In: Richard W. McCallum, Henry P. Parkman, eds. *Gastroparesis*. Academic Press; 2021. P. 323–339.
23. Pee-Huat Chuah, Sanjiv Mahadeva. Chapter 19. Functional dyspepsia. In: Satish S.C. Rao, Yeong Yeh Lee, Uday C. Ghoshal, eds. *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press; 2020. P. 281–292.
24. Pramoda Koduru, Malcolm Irani, Eamonn M.M. Quigley, Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(4):467–479.
25. Gianluca Catucci, Gianfranco Gilardi, Sheila J. Sadeghi. 1.20 – Drug Metabolism: Other Phase I Enzymes. In: Terry Kenakin, editor. *Comprehensive Pharmacology*. Elsevier; 2022. P. 509–562. ISBN: 978012820876
26. Tait C, Sayuk GS. The brain-gut-microbiota axis: a framework for understanding functional GI illness and their therapeutic interventions. *Eur J Intern Med*. 2021;84:1–9.
27. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279, e2.
28. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61.
29. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline 17 Dyspepsia – Management of Dyspepsia in Adults in Primary Care. Available at: <http://www.nice.org.uk> (accessed August 2023).

30. Jones R, Liker HR, Ducrotte P. Relationship between symptoms, subjective well-being and medication use in gastro-oesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1301–7.
31. McColl E, Junghard O, Wiklund I, et al. Assessing symptoms in gastro-esophageal reflux disease: how well do clinicians assessments agree with those of their patients? *Am J Gastroenterol.* 2005;100:118.
32. Leonid B. Lazebnik, Sergey A. Alekseenko, Sergii M. Tkach, Yuriy M. Stepanov, Yuri Marakhouski, et al. 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.
33. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., CHernyh S.P., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Mel'nichenko O.A., Ponomaryova E.G. *Bioimpedance study of the body composition of the Russian population.* M.: RIH TSNIOIZ; 2014. 493 p. ISBN: 5-94116-018-6. (in Russian)
34. Marakhouski YK and Zharskaya OM. Mini Review Metabolically Unhealthy Phenotypes Differentiate by Biological (Metabolic) Age and Metabolic Flexibility. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2023;52(1). MS.ID: 008203
35. Belousova L.N., Evdokimova L.S., Evdokimov D.S., Serkova M.YU., Bakulin I.G. Liver steatosis: the search for new risk factors. Bioimpedance analysis and elastometry during screening. *Doctor.ru.* 2018;7(151):6–10. (in Russian)
36. Arthur L. Klatsky M.D. Moderate Drinking and Reduced Risk of Heart Disease. *Alcohol Research & Health.* 1999;23(1):15–18.
37. Walker H.K., et al. Quantity of Alcohol Consumed. Clinical Methods. 3rd ed. Butterworth Publishers; 2007. C. 1990.