

Монотерапія тримебутину малеатом для лікування функціональної диспепсії: багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване проспективне дослідження

Янніс Кунтурас^{1,*}, Еммануель Гавалас¹, Апостоліс Папаефіміу^{1,2}, Йоанніс Цехелідіс¹, Стергіос А Полізос^{1,3}, Серхат Бор⁴, Мірча Дікулеску⁵, Кхалед Джадалла⁶, Мазурек Тадеуш⁷, Таркан Каракан⁸, Анна Боченек⁹, Єжи Розчеха¹⁰, Пьотр Дабровські¹¹, Зено Спарчез¹², Орхан Сезгін¹³, Маціт Гюльтен¹⁴, Ніазі Абу Фарсах⁶, Міхаель Дулберіс^{1,3,15}

PMCID: PMC7404657 PMID: [32650518](#)

Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, Tsechelidis I, Polyzos SA, Bor S, Diculescu M, Jadallah K, Tadeusz M, Karakan T, Bochenek A, Rozciecha J, Dabrowski P, Sparchez Z, Sezgin O, Gülten M, Farsakh NA, Doulberis M. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina* (Kaunas). 2020 Jul 8;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339. PMID: 32650518; PMCID: PMC7404657.

Передумови та цілі дослідження : Функціональна диспепсія (ФД) є одним із найпоширеніших функціональних шлунково-кишкових розладів; вона суттєво впливає на якість життя пацієнтів і важко піддається лікуванню з задовільними клінічними результатами. Це дослідження оцінює ефективність та безпеку тримебутину малеату (ТМ) у пацієнтів з ФД в якості монотерапії.

Матеріали та методи : Було проведено багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, проспективне дослідження, в якому взяли участь 211 пацієнтів з ФД. Учасників було рандомізовано для отримання ТМ (тримебутину малеату) 300 мг двічі на день (108 пацієнтів) або плацебо двічі на день (103 пацієнти) протягом 4 тижнів. Для оцінки полегшення симптомів диспепсії використовувалася шкала тяжкості диспепсії Глазго (GDSS). Крім того, як пілотна вторинна кінцева точка було проведено піддослідження (вісім учасників, які отримували ТМ, та вісім учасників, які отримували плацебо) для оцінки спорожнення шлунка (СШ), що оцінювалося за допомогою тесту сцинтиграфії з напівтвердою колоїдною їжею з 99mTc-оловом. **Результати :** Із 211 пацієнтів, зареєстрованих у дослідженні, 185 (87,7%) (97 (52,4%) у групі (ТМ) та 88 (47,6%) у групі плацебо) завершили дослідження та були проаналізовані. Групи не відрізнялися за демографічними даними та даними медичного анамнезу. Щодо полегшення симптомів, що було первинною кінцевою точкою, було виявлено статистично значуще зниження показника GDSS для групи ТМ між першим (2-тижневим) та останнім (4-тижневим) візитом (*p* - значення = 0,02). Сцинтиграфія з колоїдною напівтвердою сумішшю 99 mTc-Tip показала, що ТМ значно прискорює гастроезофагеальну нормалізацію регургітації, отриману через 50 хвилин після прийому препарату

Висновок : Монотерапія ТМ (тримебутином малеатом) ФД (функціональної диспепсії) є ефективним та безпечним підходом до лікування хвороби

Ключові слова: тримебутин малеат, функціональна диспепсія, функція шлунково-кишкового тракту, моторика шлунково-кишкового тракту

1. Вступ

Термін «диспепсія», що походить від грецьких слів «*dys*» (поганий) та «*pepsis*» (травлення), описує симптоми, що виникають у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Функціональна диспепсія (ФД), яку іноді називають ідіопатичною диспепсією, — це надокучливий та гетерогенний клінічний синдром, що вражає 10–40% [1] населення світу, впливає на якість життя хворих та має суттєві наслідки для здоров'я та фінансового стану [2]. ФД характеризується патологічними відчуттями та порушенням перистальтики у верхніх відділах ШКТ за відсутності клінічних синдромів органічних, метаболічних або системних розладів [3]. Хоча ФД є одним із найпоширеніших функціональних розладів ШКТ, зазвичай до лікаря звертаються лише пацієнти зі стійкими та/або рецидивуючими проблемами.

Для кращого розуміння та визначення функціональних шлунково-кишкових синдромів Римський фонд запровадив міжнародно визнані та застосовувані Римські діагностичні критерії. ХСН характеризується, згідно з третім Римським переглядом, чотирма кардинальними симптомами: епігастралгія, турбуюче відчуття переповнення в епігастральній ділянці, печія в епігастральній ділянці та відчуття раннього насичення. Пацієнти з ХСН класифікуються на дві підгрупи: синдром болю в епігастральній ділянці (ЕПД) та синдром постпрандіального дистресу (СПД). Останній перегляд Римських критеріїв (IV) дещо оновив вищезгадані визначення. Тепер не тільки відчуття переповнення в епігастральній ділянці, але й симптом ЕПД, а також раннє насичення слід розглядати як «турбуючі симптоми». Крім того, остання Римська класифікація IV включає не лише ПДС та ЕП як окремі суглоби, але й ПДС та ЕП, що перетинаються; останній синдром частіше зустрічається у стаціонарному населення, ніж серед широкого загалу [4].

Патофізіологія хвороби

Хвороба погано вивчена, що призводить до значної невизначеності щодо терапевтичних підходів. Запропоновано фізіологічні механізми [5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10] включають змінену моторику шлунково-кишкового тракту, вісцеральну гіперчутливість, включаючи шлункову гіперчутливість зі здуттям шлунка, порушення акомодатії шлунка після їжі, уповільнене спорожнення шлунка, змінену чутливість дванадцятипалої кишки до певних поживних речовин, що містяться в їжі або кислотах, надмірну секрецію кислоти, інфекцію *Helicobacter pylori* (*Hp* -I), порушення регуляції нервової системи, низький рівень запалення, вплив способу життя, побічні ефекти ліків, активацію периферичного імунітету, генетичну схильність та вплив соціально-психологічних факторів (наприклад, тривога, пов'язана з постпрандіальним дистрес-синдромом, депресія, інтроверсія, стресові міжособистісні стосунки або стрес). Тим не менш, остаточний механізм залишається невідомим.

Оскільки патофізіологія хвороби значною мірою невідома, лікування хвороби є складним і часто дає незадовільні результати. Каміллери [11] запропонували розділити терапію першої лінії відповідно до підтипів ФД: інгібітори протонної помпи (ППП) для екстреної діагностичної невралгії (ЕПС) та прокінетики та/або агоніст 5-гідрокситриптаміну (5НТ) 1А для синдрому Дерматолога (ПДС). Якщо ці методи лікування неефективні, ППП можна використовувати для ПДС, а прокінетики для ЕПС як терапію другої лінії. Нарешті, у випадках відсутності відповіді на ці препарати можна використовувати антидепресанти.

Щодо сучасних фармакологічних та нефармакологічних терапевтичних варіантів лікування хвороби (включаючи ППП, ерадикацію *Hp* , прокінетики, нейромодулятори, антагоністи

рецепторів дофаміну-2, агоністи рецепторів серотоніну-4, нефармакологічні режими (наприклад, фізіотерапію, психотерапію, акупунктуру) та акотіамід (антагоніст мускаринових рецепторів)), відносні оцінки дійшли висновку, що методам лікування бракує ефективності та/або безпеки, а для більшості терапевтичних варіантів точні механізми дії та справжня цінність лікування хвороби залишаються невизначеними через суперечливі результати [12]. Цікаво, що, за винятком антагоніста мускаринових рецепторів акотіаміду, автори [12] зазначають, що тримебутин малеат (ТМ), прокінетичний препарат, також проявляє антимускаринові та агоністичні ефекти щодо мю-, каппа- та дельта-опіатних рецепторів, що робить його придатним для використання в лікуванні багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту [13]. Він не змінює нормальну електричну активність кишечника у людей, але регулює аномальну гіпо- або гіперактивність. Зокрема, ТМ прискорює спорожнення шлунка та скорочує період затримки (тобто період до початку постійного спорожнення шлунка) [14]. Він також може мати можливі антимікробні властивості проти шлунково-кишкових бактерій, які викликають постінфекційні функціональні шлунково-кишкові розлади [14 , 15]. Важливо, що майже всі дослідження проводилися щодо ТМ та/або його комбінованих режимів лікування при синдромі подразненого кишечника (СПК) та/або перекриваючих захворюваннях, пов'язаних з ФД, але не оцінювали ефективність монотерапії ТМ порівняно з плацебо [14 , 16], ТМ порівняно з акотіамідом, ТМ порівняно з мосапридом або ТМ порівняно з домперидоном [17]. ТМ, завдяки своїм легким побічним ефектам [18 , 19], може замінювати інші прокінетичні засоби, які потенційно проявляють серйозні протилежні ефекти.

Метою цього дослідження було вперше дослідити ефективність та безпеку (ТМ) як монотерапії для лікування (ФД), враховуючи нинішні труднощі з достатнім фармакологічним контролем цього розладу. З цією метою ми провели багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, проспективне дослідження, що порівнювало ТМ 300 мг двічі на день (двічі на день) з плацебо, що застосовувалося протягом чотирьох тижнів пацієнтам з діагнозом ФД.

2. Матеріали та методи

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване проспективне дослідження було проведено в університетських лікарнях третинного рівня на 13 сайтах у п'яти країнах (Греція, Туреччина, Йорданія, Польща та Румунія) протягом 65-місячного періоду (з січня 2011 року по травень 2016 року). Пацієнти з хворобою Феноменального діабету (ХД), визначеною за Римськими критеріями III, із загостреним захворюванням, які відчували біль та/або дискомфорт в епігастральній ділянці принаймні один із семи днів до рандомізації, були кандидатами для участі в дослідженні. Усі учасники надали письмову інформовану згоду перед реєстрацією, а протокол дослідження був схвалений комітетом з медичної етики лікарень, де проводилося дослідження (номер етичного кодексу 87/00-01/09, дата затвердження 29 червня 2010 року).

Критерії включення були наступними: (1) амбулаторні чоловіки та невагітні жінки, (2) вік від 18 до 75 років на момент рандомізації, (3) біль або дискомфорт в епігастральній ділянці в анамнезі принаймні один з останніх семи днів перед рандомізацією, (4) відсутність макроскопічних знахідок стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки під час ендоскопії, проведеної за 16 ± 4 дні до рандомізації, та (5) готовність підписати форму інформованої згоди перед включенням до дослідження.

Критерії виключення були наступними: (1) тривожні симптоми (втрата ваги, блювання, криваве блювання, мелена, лихоманка, жовтяниця або будь-які інші ознаки, що вказують на серйозне або вірулентне захворювання), (2) синдром подразненого кишечника (СРК) згідно з

Римськими критеріями III, (3) хронічний серйозний запор, (4) переважно за грудинний пекучий біль, (5) серйозні або неконтрольовані захворювання, (6) виразкова хвороба (діагностована ендоскопією або рентгенограмою) або гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (діагностована ендоскопією) та інші значні захворювання шлунково-кишкового тракту, (7) наявність в анамнезі пептичних, жовчно-міхурових або інших операцій на черевній порожнині, (8) вагітність або грудне вигодовування, (9) участь у клінічному дослідженні протягом попереднього місяця або поточна участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні чи клінічному дослідженні, (10) виявлення аномальних фізичних, гематологічних та біохімічних характеристик до рандомізації (на розсуд дослідника), (11) використання нестероїдних протизапальних препаратів, (12) використання пероральних контрацептивів, (13) використання інгібіторів агрегації тромбоцитів, (14) використання препаратів, які, з точки зору дослідників зору, може спричинити диспептичні симптоми, (15) алкоголізм або психологічні захворювання, що можуть призвести до недотримання інструкцій.

Було заплановано три окремі візити. Під час базового візиту (16 ± 4 дні до рандомізації) було проведено базові лабораторні аналізи, і було підтверджено відсутність макроскопічних ендоскопічних знахідок. Під час цього візиту також було зібрано демографічні та медичні дані, а згодом учасників дослідження було рандомізовано для отримання або транстуберкульозу 300 мг двічі на день, або плацебо двічі на день протягом чотирьох тижнів. Два додаткові візити відбулися через 2 та 4 тижні відповідно до таких параметрів:

Первинною кінцевою точкою ефективності дослідження було полегшення симптомів, яке оцінювалося за шкалою тяжкості диспепсії Глазго (GDSS) [[20](#)], що реєструвалася під час кожного візиту дослідження. Зниження балу щонайменше на три бали вважалося задовільним. $GDSS < 2$ вважався повною клінічною ремісією. Були оцінені можливі відмінності у зниженні GDSS між різними країнами-учасницями.

Вторинною кінцевою точкою ефективності був вплив лікування на якість життя пацієнтів, оцінений за допомогою Індексу якості життя шлунково-кишкового тракту (GIQLI) [[21](#)], який реєструвався під час кожного візиту. Покращення якості життя на 50% вважалося задовільним. Іншою вторинною кінцевою точкою ефективності було вимірювання часу спорожнення шлунка та періоду затримки за допомогою тесту сцинтиграфії з напівтвердою колоїдною їжею з 99 mTc-Tin , проведеного як пілотне піддослідження лише в грецькому центрі за участю восьми пацієнтів з групи ТМ та восьми з групи плацебо.

Цей тест було проведено та оцінено експертом-дослідником (ІТ). Були зафіксовані лаг-фаза, $T1_{/2}$ та показник початкової активності. Пацієнтам було запропоновано голодувати та утримуватися від куріння протягом ночі перед дослідженням. Усі 16 пацієнтів отримали радіоактивно мічену їжу (радіоактивно мічену яєчно, два шматочки білого тосту (200 г) та склянку води (250 мл) протягом 10 хвилин); одразу після цього їх розташували перед γ -камерою. Однохвилинні зображення були отримані з інтервалом 10 хвилин протягом першої години та через 60, 120, 180 та 240 хвилин, коли пацієнт стояв. Для визначення відсотка залишкового вмісту в шлунку через 60, 120, 180 та 240 хвилин використовувався комп'ютерний метод. Лаг-фаза визначалася або за 5% зниженням пікових показників, або за першою появою кишкової активності. Для аналізів дані записувалися у вигляді інтегралів (1–100), що представляють відсоток активності, що затримується у шлунку в різний час. Було оцінено тривалість лаг-фази, а також час, необхідний для досягнення збереженою шлунковою активністю 50% від початкової шлункової активності.

Протягом усього дослідження та протягом 48 годин після введення останньої дози препарату оцінка безпеки ТМ включала реєстрацію будь-яких побічних ефектів, а також їх тяжкості, впливу на досліджуваний препарат та їх лікування. За всіма пацієнтами з побічними ефектами спостерігали до зникнення симптомів.

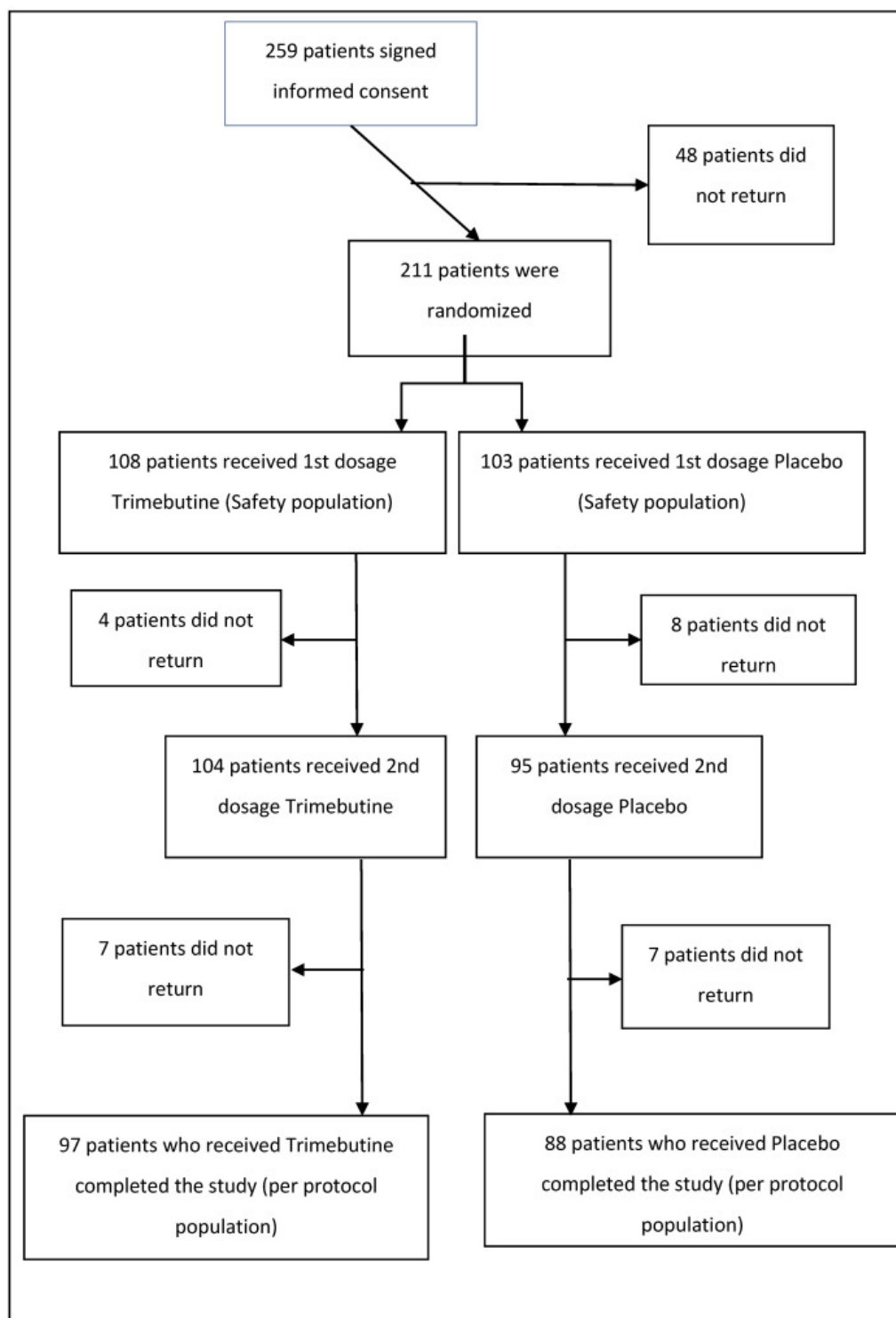
Для демографічних та медичних даних використовувалася описова статистика. Дані представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) та чисел та/або відсотків для безперервних та категоріальних змінних відповідно. Покращення проти відсутності покращення для пацієнтів, які отримували ТМ, також було пов'язано зі списком змінних за допомогою моделі логістичної регресії. В аналізі, проведеному згідно з протоколом, у групах було проведено парний t -тест після оцінки нормальності для перевірки повідомленого полегшення диспептичних симптомів, оцінених за допомогою GDSS. Було проведено порівняння середніх та медіанних балів для кожної групи лікування та між групами лікування. Також було проведено оцінку пацієнтів, які показали помітне покращення, щоб визначити, чи була різниця між тими, хто отримував ТМ, та тими, хто отримував плацебо.

Для перевірки медіанних відмінностей у балах GDSS та GIQLI в кожній групі лікування та між двома групами лікування було використано непараметричний тест Вілкоксона. Вторинний аналіз перевіряв, чи відрізняється розмір показника результату між країнами-учасницями, використовуючи ANOVA, де показник результату був основною змінною відповіді, лікування – пояснювальним фактором, а країна – коригувальним фактором. Для порівняння частки зниження GDSS, повного полегшення симптомів та частки пацієнтів з побічними ефектами між двома групами лікування було використано тест хі-квадрат з корекцією Єйтса. Логістичний регресійний аналіз було використано для кореляції зниження GDSS з демографічними та медичними даними, зібраними під час базового візиту, а також для аналізу двох змінних відповіді для результатів якості життя (покращення балів GIQLI більш ніж на 50% та покращення балів GIQLI менш ніж на 50% наприкінці дослідження), де лікування, країна та місце проведення використовувалися як предиктори. Логістичний регресійний аналіз також був використаний для аналізу частки зареєстрованих побічних ефектів, використовуючи лікування, тяжкість, частоту, зв'язок з ліками та відмову від лікування як предиктори. Було використано описовий статистичний аналіз, а довірчі інтервали були оцінені для зареєстрованих відмінностей у розрахунковому часі, необхідному для досягнення збереженою шлунковою активністю 50% від початкової шлункової активності, за допомогою тесту сцинтиграфії з напівтвердим колоїдним шротом з ^{99m}Tc -Tin. Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$.

3. Результати

Двісті п'ятдесят дев'ять пацієнтів були спочатку зараховані до участі в дослідженні ([Рисунок 1](#)). В кінцевому результаті було розглянуто та зараховано 211 пацієнтів, які відповідали вимогам. Було сформовано дві групи для отримання або тримебутину малеату (ТМ) 300 мг двічі на день (108 пацієнтів — 51,2%), або плацебо (103 пацієнти — 48,8%). Пацієнти повернулися для першого повторного обстеження через два тижні після початкового лікування (104 або 52% у групі ТМ та 95 або 48% у групі плацебо), де вони пройшли всі обстеження дослідження; 185 (87,7% рандомізованих пацієнтів) пацієнтів знову повернулися для остаточного (третього, включаючи початкове) обстеження через чотири тижні після початкового лікування (97 або 52,4% у групі ТМ та 88 або 47,6% у групі плацебо). Основні демографічні дані учасників були наступними: Щодо статі, 37 чоловіків (38,14%) та 60 жінок (61,86%) склали групу ТМ, тоді як 35 чоловіків (39,77%) та 53 жінки (60,23%) склали групу

плацебо. Середній вік пацієнтів становив 41,2 (SD $\pm$ 13,7), медіана віку становила 40 років, а домінуючий вік – 45 років. Щодо супутніх захворювань, 23 пацієнти (23,96%) у групі ТМ та 15 (17,44%) у групі плацебо повідомили про інші симптоми. Крім того, три пацієнти (3,09%) у групі ТМ та чотири (4,55%) у групі плацебо мали інші захворювання черевної порожнини, тоді як у одного пацієнта (1,03%) у першій та чотирьох (4,55%) у другій групі було діагностовано дерматологічне захворювання. Нарешті, у одного пацієнта в групі ТМ була патологія щитовидної залози (1,03%).



Згідно з непараметричним тестом Манна-Вітні-Вілкоксона, не було виявлено різниці у віці залежно від лікування (p -значення = 0,81), зросту (p -значення = 0,76) або ваги (p -значення = 0,73). Що стосується анамнезу пацієнтів, 79% не повідомляли про жодні симптоми, окрім диспепсії, тоді як 21% повідомляли. Обстеження пацієнтів виявилось нормальним для 98% пацієнтів. Шістдесят п'ять відсотків пацієнтів з ТМ вживали смажену їжу, 50,5% – солону їжу, 86,6% – овочі, 53,6% – гостру їжу, тоді як лише 7,2% пацієнтів мали будь-яку харчову алергію. Понад 25% зрідка вживали алкоголь, а 65% ніколи не курили, тоді як 19,6% були регулярними курцями ([таблиця 1](#)).

Дієта та звички.

Змінна	Тримебутин N (%)	Плацебо N (%)	p -значення
Дієта			
Смажена їжа	63 (64,95%)	50 (57,47%)	0,36
Солоня їжа	49 (50,52%)	50 (57,47%)	0,38
Овочі	84 (86,6%)	70 (80,46%)	0,32
Гостра їжа	52 (53,61%)	43 (50%)	0,66
Харчова алергія	7 (7,22%)	9 (10,34%)	0,6
Історія куріння			
Некурець	63 (64,95%)	59 (67,05%)	0,82
Попередній курець	9 (9,28%)	5 (5,68%)	
Курець зрідка	6 (6,19%)	5 (5,68%)	
Звичайний курець	19 (19,59%)	19 (21,59%)	
Алкоголь	24 (25%)	25 (29,07%)	0,62

Полегшення симптомів порівняно з візитом до початку дослідження оцінювали як первинну кінцеву точку за допомогою різниці в GDSS. Статистично значуще зниження GDSS у групі ТМ було виявлено між першим (2-тижневим) та останнім (4-тижневим) візитом (t -тест, t -значення = 2,36, p -значення = 0,02). Статистична різниця залишалася стійкою навіть після виключення пацієнтів, у яких GDSS дорівнював або був меншим за 2 (повне полегшення симптомів) (t -тест, t -значення = 1,94, p -значення = 0,05).

Щодо скінтиграфічного тестування з колоїдною напівтвердою шротом ^{99m}Tc -Олова, як вторинної кінцевої точки грецького пілотного піддослідження, були зроблені такі спостереження: ТМ значно прискорив спорожнення шлунка, тобто відбулося через 50 хвилин (медіана спорожнення 75,5% у групі ТМ проти 66,6% у групі плацебо, $p = 0,036$), та скоротив період затримки, хоча й на незначному рівні (Lag Phage, $T_{1/2}$ (50%) 10,50 та 89,50 хв, група ТМ проти 12,50 та 90,00 хв, група плацебо відповідно).

Щодо подальшої вторинної кінцевої точки ефективності, оціненої за допомогою анкет GIQLI, хоча очевидне покращення було продемонстровано у більшій кількості пацієнтів на транскриптазній терапії (ТМ), статистичної значущості не було отримано.

Додаткові результати цього аналізу включають наступне: у більшій кількості пацієнтів, які приймали ТМ, спостерігалось покращення симптомів та повне полегшення симптомів порівняно з плацебо, хоча відмінності не були статистично значущими. Шляхом побудови логістичної регресійної моделі зі списком незалежних змінних для пацієнтів, які приймали

ТМ (залежною змінною було зниження показника GDSS за 3-бальною шкалою), та розділення пацієнтів на дві групи (покращення проти відсутності покращення) ([таблиця 2](#)), лише споживання алкоголю було суттєво пов'язане зі зниженням ймовірності покращення (коефіцієнт шансів: 0,219, $p = 0,041$).

Таблиця 2.

Вплив незалежних змінних на ймовірність покращення.

	<i>Б</i>	<i>Південно-Східна Англія</i>	<i>Вальд</i>	<i>df</i>	<i>Підпис.</i>	<i>Досвід (В)</i>
Секс	0,051	0,677	0,006	1	0,940	1.052
Вік	-0,028	0,029	0,929	1	0,335	0,973
ІМТ	-0,075	0,089	0,716	1	0,398	0,927
Історія операцій	0,599	0,639	0,880	1	0,348	1.820
Куріння	-0,204	0,608	0,113	1	0,737	0,815
Вживання алкоголю	-1,519	0,744	4.169	1	0,041	0,219
Смажена їжа	-1,534	0,814	3.553	1	0,059	0,216
Солона їжа	0,667	0,674	0,979	1	0,322	1.948
Овочі	1,599	0,909	3.099	1	0,078	4.950
Гостра їжа	-0,252	0,697	0,131	1	0,718	0,777
Країна проживання	0,461	0,311	2.201	1	0,138	1.585

Щодо безпеки ТМ, з 211 пацієнтів, які були рандомізовані в дослідженні, 26 (12,3%) повідомили про побічні ефекти (ПЕ). З цих 26 пацієнтів 15 (57,7%) були в групі плацебо, а 11 (42,3%) - у групі ТМ. Зі 108 пацієнтів, які отримували ТМ, у 11 виникли побічні ефекти, що становить 10,2%. Аналогічно, зі 103 пацієнтів, які отримували плацебо, у 15 виникли побічні ефекти (14,6%). Ці два відсотки не показали статистично значущої різниці. Побічні ефекти були класифіковані як легкі, помірні або тяжкі. Побічні ефекти, про які повідомлялося в групі ТМ, були переважно легкої інтенсивності (дев'ять легких та два помірні ПЕ для групи ТМ, порівняно з дев'ятьма легкими, шістьма помірними та трьома тяжкими ПЕ для групи плацебо). Група плацебо включала один випадок сильного головного болю та два випадки нудоти. Лише в одному з цих випадків препарат було остаточно припинено, тоді як у решті п'яти випадках побічних ефектів припинення прийому препарату було тимчасовим (лише один випадок у групі транскриптази, тобто 16,7%). Шлункове дослідження добре переносилося всіма грецькими учасниками дослідження.

4. Обговорення

У нашому проспективному дослідженні потенційну користь від ТМ було показано у досить адекватній вибірці пацієнтів після рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого дизайну, що забезпечило достовірність результатів. Було досягнуто первинного результату ефективності, при цьому лікування ТМ виявилось ефективнішим у зниженні GDSS, ніж плацебо до завершення дослідження. Один з двох вторинних результатів ефективності, спорожнення шлунка, як частина меншого пілотного піддослідження, був частково досягнутий, причому ТМ значно прискорив спорожнення шлунка, тобто протягом 50 хвилин. Інше дослідження, що включало пацієнтів з невиразковою диспепсією та, ймовірно, із супутнім захворюванням ГЕРХ, а також здорових людей контрольної групи, показало, що пероральна доза 100 мг ТМ тричі на день протягом трьох тижнів збільшувала

швидкість спорожнення шлунка з одночасним зменшенням періоду затримки та меншою затримкою їжі через 100 хвилин ($p < 0,0005$). Зокрема, порівняно зі значеннями до лікування, у 17 пацієнтів спостерігалось прискорене спорожнення шлунка, у 2 не спостерігалось змін, а у 1 спостерігалось повільніше спорожнення шлунка. Середній період затримки після лікування транскриптазою був незначно коротшим, ніж період затримки у контрольній групі ($p > 0,05$), і суттєвої різниці в середньому балі симптомів у пацієнтів з тривалим спорожненням шлунка в період після лікування не спостерігалось [22]. Через вищезазначені непереконливі дані, необхідні подальші масштабні відносні дослідження для з'ясування цих моментів.

Загалом, у нашому дослідженні ТМ виявилася безпечним вибором лікування лише з легкими та помірними побічними ефектами, які легко контролювати.

Безліч цікавих відповідних досліджень досліджували вплив ТМ та інших агентів на ФД та пов'язані з нею патології. Одне з перших досліджень, що оцінювало ефективність ТМ, було проведено Люттеке та ін. [23]. Коротко кажучи, було проведено три контрольовані дослідження, в яких взяли участь пацієнти з синдромом подразненого кишечника з симптомами диспепсії, здуття живота, запору, діареї, болю та метеоризму. Було показано, що прийом 200 мг ТМ тричі на день протягом трьох днів у перших двох дослідженнях значно зменшує вищезгадані симптоми порівняно з групою плацебо. Однак це значення втрачається після зменшення дози ТМ вдвічі. В останньому експерименті було показано, що доза ТМ 200 мг протягом півмісяця була такою ж ефективною, як і мебеверин (100 мг 4 рази на день). Автори зазначили, що серйозних побічних ефектів, пов'язаних з ТМ, не спостерігалось.

Zhong та ін. [19] досліджували ефективність, а також можливі побічні ефекти терапії (ТМ) у пацієнтів з (ФД) із супутнім синдромом подразненого кишечника (СПК) (з домінуванням діареї). Для цього було проспективно включено 129 пацієнтів, яких після рандомізації розділили на три групи: ТМ та *Bacillus licheniformis*, ТМ окремо та *Bacillus licheniformis* окремо. Було зареєстровано статистично значуще зниження балів за відчуттям переповнення після їжі, раннім насиченням, болем у животі та загальними симптомами для перших двох груп до та після лікування, тоді як для третьої групи ефекту не було. Також було задокументовано значне зниження балу за діареєю до та після лікування у всіх групах. Після лікування протягом одного місяця спостерігалися значні відмінності в балах за відчуттям переповнення після їжі, болем у животі, загальними симптомами, а також ефективний рівень кожного симптому та загальний ефективний рівень між першою або другою та третьою групами. Автори дійшли висновку, що лікування пацієнтів з вищезгаданим профілем за допомогою ТМ, мабуть, має перевагу у високій ефективності, низькій вартості та низькій ймовірності побічних реакцій [19].

Крім того, в цікавому педіатричному дослідженні було залучено загалом 345 дітей та підлітків з діагнозом синдрому подразненого кишечника (відповідно до Римських критеріїв III). Поширеність хвороби (ФД) становила 80% у групі з СПК. Половина пацієнтів отримувала терапію (ТМ) протягом трьох тижнів, а інша половина - плацебо. Між групами було відзначено статистично значущу різницю в клінічному одужанні (94,9% у групі ТМ проти 20,5% у групі плацебо) [24].

Прокінетичні засоби продемонстрували позитивний ефект при лікуванні (ФД), що підтверджено метааналізом усіх досліджень, що включали прокінетичні препарати [25]. Було виявлено чотирнадцять досліджень, що включали 1053 пацієнтів (у всіх дослідженнях, крім одного, тестувався цисаприд, змішаний агоніст 5НТ4 та антагоніст 5НТ3). Результат класифікувався як покращення або відсутність диспепсії; значне зменшення диспепсії

спостерігалось при терапії прокінетиками порівняно з плацебо (відносний ризик 0,52; 95% ДІ, 0,37–0,73). Однак дослідження були дуже неоднорідними, що ставить під сумнів фактичний розмір ефекту, і цисаприд був вилучений з ринків США та інших світових країн через його серцеву токсичність. Ефективність домперидону при ФД, який також недоступний у США (за винятком як досліджуваний препарат), але призначається в інших країнах, залишається невизначеною, оскільки високоякісні дослідження не проводилися. Хоча ІПП, здається, мають ефект у випадках, коли переважають біль та печія, прокінетики видаються більш ефективними у випадках, коли переважають нудота, відчуття переповнення після прийому їжі та раннє насичення.

У подальшому метааналізі (баєсівська мережа) [26], що включав прокінетики для лікування ФД, було включено 25 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 4473 пацієнтів з ФД, яких лікували шістьма різними прокінетиками або плацебо. Автори дійшли висновку, що препарати тримебутину малеат, метоклопрамід, домперидон та мосаприд показали кращу ефективність для лікування хвороби Фендлера, ніж ітоприд або акотіамід.

Стангелліні та ін. [27] дослідили спорожнення шлунка у 146 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СРК) за допомогою сцинтиграфії, а також диспептичні симптоми за допомогою валідованого опитувальника. Диспепсія була виявлена у 96 (66%) пацієнтів, причому пацієнти скаржилися на відчуття переповнення після прийому їжі (88%), біль в епігастральній ділянці (48%), нудоту (30%) та блювання (9%). Вони виявили вищу поширеність порушення спорожнення шлунка у пацієнтів із СРК та диспепсією порівняно з пацієнтами лише з СРК, як у чоловіків, так і у жінок. Спорознення шлунка при диспепсії, що перекриває СРК, було значно уповільнене порівняно з СРК без диспепсії або здоровими людьми контрольної групи. У цьому відношенні останні дані свідчать про те, що незалежно від затримки спорожнення шлунка за допомогою сцинтиграфії, пацієнти із симптомами фіброзу харчового дизусу демонструють високу поширеність рухових розладів стравоходу та порушення експозиції кислоти стравоходу, що може сприяти їх симптомам, що потребує терапії [28]. Транстраєзофагеальна рефлюксна хвороба (ТМ) може проявляти захисний ефект проти гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [13]. Більше того, опубліковані дослідження показали, що медіатори стимуляції шлунка можуть значно пришвидшити спорожнення шлунка (за впровадження оптимальних методів сцинтиграфії), що призводить до помітного покращення симптомів хвороби ФД [29].

З'являються нові докази того, що ХП співіснує як синдром, що перекривається, з СРК та ГЕРХ. Такі пацієнти характеризуються гіршою оцінкою якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HR-QOL). Більше того, *Hr*-I вважається фактором, що сприяє патогенезу, принаймні частково, цих перекриваючихся утворень [14 , 16]. Наші попередні дані показали [13], що *Hr* -I часто зустрічається у пацієнтів з ГЕРХ-СРК-ХП та/або ерозивним езофагітом, і що ерадикація *Hr* разом з ІПП та/або режимами обміну речовин (ТМ) забезпечує покращення HR-QOL, переважно у пацієнтів, які отримують ТМ [13]. Механістично, індуковані *Hr* тучні клітини вважаються важливими ефекторами осі кишечник-мозок, які перетворюють сигнали стресу на індукцію змінних нейромедіаторів та прозапальних медіаторів, які можуть сприяти патофізіології шлунково-кишкового тракту. Хронічний сприйнятий стрес, стимульований *Hr* , призводить до зниження захисних сил організму та ініціює запалення кишечника через механізми, залежні від тучних клітин, що свідчить про активацію периферичних рецепторів кортикотропін-рилізінг-фактора (CRF-R) та тучних клітин як значних механізмів, задіяних у стрес-пов'язаній патофізіології шлунково-кишкового тракту [14 , 16]. У зв'язку з цим, останні дані вказують на те, що активація тучних клітин, здається, відіграє певну роль у патофізіології хвороби Феномен (ФД) [30]. Зокрема, CRF2 , здається, відіграє важливу роль у шлунковій гіпералгезії, викликаній стресом, що викликає дегрануляцію тучних клітин; таким чином, сигналізація CRF2 може бути

цінною терапевтичною мішенню для ФД [31]. Аналогічно, порушення функції шлункового бар'єра відбувається у пацієнтів з ФД, і його підвищена проникність корелює з кількістю тучних клітин у пацієнтів з ФД, тим самим забезпечуючи додатковий новий патофізіологічний механізм та терапевтичну мішень для лікування ФД [32].

Щодо доклінічних досліджень, нещодавно було показано, що ТМ ефективний у підтримці моторної функції верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту в моделі перекриття периферичної ХНН у морських свинок [33]. Варто зазначити, що, окрім порушень моторики шлунково-кишкового тракту, останні дані свідчать про те, що ТМ може мати протипухлинну активність проти злоякісних новоутворень кишечника та мозку [34].

Незважаючи на достатню кількість учасників, наше дослідження також характеризувалося кількома обмеженнями, які вимагають подальших досліджень; ми повинні визнати, що рівень відсіву був значним для обох груп, перевищуючи 10%. Більше того, в літературі не було доступних даних щодо валідованого порогового значення GDSS. Тому ми припустили, що зниження щонайменше на три бали за шкалою GDSS клінічно відображатиме прийнятний рівень полегшення симптомів хвороби ФД. Крім того, ми не використовували найновіші Римські критерії IV, оскільки наше дослідження було розпочато до введення нових критеріїв. Більше того, довгострокова ефективність транс-трансплантатної терапії (ТМ) у лікуванні ФД не оцінювалася; як і в попередніх дослідженнях, ми були обмежені чотиритижневим періодом, відзначаючи ранній початок спазмолітичної ефективності в ці часові рамки [35]. Наш аналіз також проводився відповідно до протоколу, а не з метою лікування. Крім того, ми не оцінювали статус *Нр* як потенційний фактор, що впливає на патофізіологію досліджуваних пацієнтів. Основною причиною цього була очевидна упередженість, пов'язана з високим рівнем хибнонегативних результатів через дизайн дослідження, який виключав пацієнтів з макроскопічними знахідками стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки під час ендоскопії; ендоскопічні аномальні патерни, такі як «мозаїчний» вигляд, «дифузне гомогенне почервоніння» та/або «нерегулярне почервоніння з борозенками», прогнозують наявність інфекції *Нр* -I з чутливістю 93,3%, специфічністю 89,1% та загальною точністю 91,6% у пацієнтів з будь-яким з «аномальних» патернів [36]. Оскільки ТМ також проявляє антибактеріальні властивості [14 , 15], у майбутньому було б дуже цікаво оцінити, чи може він служити допоміжним засобом в ерадикації *Нр* - I . Крім того, не було проведено розмежування між синдромами ПДС, ЕПС та перекриття ПДС-ЕПС. Нарешті, сцинтиграфія з їжею була проведена як пілотне піддослідження в одному центрі за участю невеликої кількості учасників. Таким чином, необхідні подальші масштабні проспективні дослідження для підтвердження наших попередніх даних щодо його потенційної об'єктивної цінності в оцінці ефекту транскриптазної терапії (ТМ) у пацієнтів з ХС.

5. Висновки

У цьому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, проспективному дослідженні було залучено достатню кількість пацієнтів. Вперше було продемонстровано, що монотерапія тримебутином (ТМ) є ефективним та безпечним варіантом лікування ФД.

Загалом, це дослідження може дати додаткове розуміння лікування ФД, яке наразі є неадекватним, незважаючи на обсяг знань, накопичених за останні роки про цей стан, зокрема, щодо його етіологічних асоціацій (наприклад, незначна роль *Нр*) та зв'язку між симптомами та патофізіологічними механізмами [37].

Внески автора

Концептуалізація, JK; Керування даними, JK, IT, SAP, SB, PD та OS; Формальний аналіз, EG, AP, IT, MD (Мірча Дікулеску), AB, JR, PD, OS і NAF; Розслідування, JK, EG, AP, IT, SAP, SB, MD (Мірча Дікулеску), KJ, MT, TK, AB, JR, PD, ZS, OS, MG та NAF; Методологія, EG, AP, IT, SAP, SB, MD (Мірча Дікулеску), MT, TK, AB, JR, PD, OS, NAF і MD (Michael Douberis); Адміністрація проекту, JK, SB, MD (Мірча Дікулеску), KJ, MT, TK, AB, ZS і MG; Програмне забезпечення, AP, SAP, KJ, ZS і MD (Майкл Дулберіс); Нагляд, JK, MD (Мірча Дікулеску), KJ, MT, TK, ZS, OS та MG; Валідація, молодший редактор та доктор медичних наук (Майкл Дулберіс); написання — оригінальний чернетка, молодший редактор, редактор та доктор медичних наук (Майкл Дулберіс); написання — рецензування та редагування, старший редактор та доктор медичних наук (Майкл Дулберіс). Усі автори прочитали та погодились з опублікованою версією рукопису.

Посилання

- 1. Френсіс П., Завала С.Р. Функціональна диспепсія. Видавництво StatPearls; Острів Скарбів, Флорида, США: 2020. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 2. Лейсі Б.С., Вайзер К.Т., Кеннеді А.Т., Кроуелл М.Д., Таллі Н.Дж. Функціональна диспепсія: економічний вплив на пацієнтів. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:170–177. doi: 10.1111/apt.12355. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 3. Xiong Y., Xing H., Hu L., Xie J., Liu Y., Hu D. Вплив комфортного догляду на симптоми, моторику шлунка та психічний стан пацієнтів з функціональною диспепсією. *Медицина*. 2019;98:e16110. doi: 10.1097/MD.00000000000016110. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 4. Футагамі С., Ямавакі Х., Агава С., Хігучі К., Ікеда Г., Нода Х., Кіріта К., Акімото Т., Вакабаяші М., Сакасегава Н. та ін. Нова класифікація функціональної диспепсії за Римською класифікацією IV та її підтипи. Переклад. *Гастроентерологія. Гепатологія*. 2018;3:70. doi: 10.21037/tgh.2018.09.12. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 5. Мімідіс К., Так Дж. Патогенез диспепсії. *Копати. дис.* 2008;26:194–202. doi: 10.1159/000121346. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 6. Футагамі С., Шімпуку М., Ін'ю Ю., Шіндо Т., Кодака Ю., Нагоя Х., Наказава С., Фудзімото М., Ізумі Н., Охіші Н. та ін. Патофізіологія функціональної диспепсії. *J. Nippon Med. Sch.* 2011;78:280–285. doi: 10.1272/jnms.78.280. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7. Карбоне Ф., Так Дж. Гастродуоденальні механізми, що лежать в основі функціональних розладів шлунка. *Dig. Dis.* 2014;32:222–229. doi: 10.1159/000357854. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8. Аро П., Таллі Н.Дж., Йоханссон С.-Е., Агреус Л., Ронкайнен Й. Тривожність пов'язана з нововиниклою диспепсією у шведського населення: 10-річне дослідження спостереження. *Гастроентерологія*. 2015;148:928–937. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.039. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 9. Вінстон Дж. Х., Сарна С. К. Підвищена активність симпатичної нервової системи, викликана запаленням товстої кишки у новонароджених, викликає гіперчутливість шлунка та тривожну поведінку у дорослих щурів. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016;311:G32–G39. doi: 10.1152/ajpgi.00067.2016. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 10.Кім С.Ю., Чонг Р.С., Лі С.К., Чоу Дж.В., Юнг С.В., Хьон Дж.Дж., Ку Дж.С., Лі С.В., Шин К. Самоповідомлення про порушення сну при функціональній диспепсії та синдромі подразненого кишечника. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24:280–288. doi: 10.5056/jnm17098. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11.Каміллері М., Так Дж. Ф. Сучасні методи лікування диспепсії та синдрому подразненого кишечника. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010;39:481–493. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.005. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 12.Масуй І., Ван Ауденхов Л., Так Дж. Оглядова стаття: Варіанти лікування функціональної диспепсії. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019;49:1134–1172. doi: 10.1111/apt.15191. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 13.Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A. Ефективність терапії тримебутином у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та синдромом подразненого кишечника. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:193–197. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 14.Kountouras J., Gavalas E., Doulberis M., Polyzos SA, Papaefthymiou A., Touloumtzi M., Vardaka E., Kountouras K., Papanikolopoulou K., Katsinelos P. Вплив тримебутину та/або ерадикації *Helicobacter pylori* на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, синдром подразненого кишечника та функціональну диспепсію, що перекриваються. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019;25:473–474. doi: 10.5056/jnm19033. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 15.Kountouras J., Sofianou D., Gavalas E., Sianou E., Zavos C., Meletis G., Tsiaousi E. Тримебутин як потенційний антимікробний агент: попередній підхід *in vitro*. *Гіппократія.* 2012;16:347-349. [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 16.Kountouras J., Doulberis M., Papaefthimiou A., Polyzos SA Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, синдром подразненого кишечника та функціональна диспепсія як перекриваючі стани: фокус на ефекті тримебутину. *Ann. Gastroenterol.* 2019;32:318. doi: 10.20524/aog.2019.0366. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 17.Чо К.Х., Чой Ю.К., Канг Дж.Х., Чой Х.Г., Йонг К.С., Парк Ю.Дж. Розробка нової комбінованої таблетки, що містить малеат тримебутину та цитрат мосаприду для лікування функціональної диспепсії. *Int. J. Pharm.* 2010;400:145–152. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.08.047. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 18.Лі С.-Й., Кім М.-Й., Канг С.-Й., Сонг В.-Дж., Канг Х.-Р. Випадок анафілаксії, викликаной тримебутином. *Allergol. Int.* 2011;60:555–556. doi: 10.2332/allergolint.10-CR-0289. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 19.Zhong Y., Zhu J., Guo J., Yan R., Li H., Lin Y., Zeng Z. Рандомізоване клінічне дослідження випадок-контроль тримебутину малеату для лікування функціональної диспепсії, що супутнює діареє-домінантному синдрому подразненого кишечника. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2007;46:899–902. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 20.ель-Омар Е.М., Банерджі С., Вірц А., МакКолл К.Е. Шкала тяжкості диспепсії за Глазго — інструмент для глобального вимірювання диспепсії. *Eur. J. Gastroenterol.*

Hepatol. 1996;8:967–971. doi: 10.1097/00042737-199610000-00006. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 21. Ейпаш Е., Вільямс Дж. І., Вуд-Дофіні С., Уре Б. М., Шмюллінг К., Нойгебауер Е., Тройдл Х. Індекс якості життя шлунково-кишкового тракту: розробка, валідація та застосування нового інструменту. Br. J. Surg. 1995;82:216–222. doi: 10.1002/bjs.1800820229. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 22. Актас А., Джанер Б., Озтюрк Ф., Байхан Х., Нарін Ю., Ментес Т. Вплив тримебутину малеату на спорожнення шлунка у пацієнтів з невиразковою диспепсією. Ann. Nucl. Med. 1999;13:231–234. doi: 10.1007/BF03164897. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 23. Люттеке К. Триетапне контрольоване дослідження тримебутину в лікуванні синдрому подразненої товстої кишки. Curr. Med. Res. Opin. 1980;6:437–443. doi: 10.1185/03007998009109464. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 24. Карабулут Г.С., Бешер О.Ф., Ергінюз Е., Кутлу Т., Чокуйраш Ф.Ч., Ерккан Т. Частота синдрому подразненого кишечника у дітей з використанням Римських критеріїв III та ефект лікування тримебутином. J. Neurogastroenterol. Motil. 2013;19:90–93. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.90. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 25. Хіяма Т., Йошіхара М., Мацуо К., Кусунокі Х., Камада Т., Іто М., Танака С., Ніші Н., Чаяма К., Харума К. Мета-аналіз впливу прокінетичних препаратів у пацієнтів з функціональною диспепсією. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007;22:304–310. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 26. Ян Ю.Дж., Банг К.С., Байк Г.Х., Парк Т.Ю., Шин С.П., Сук К.Т., Кім Д.Дж. Прокінетика для лікування функціональної диспепсії: метааналіз баєсівської мережі. BMC Gastroenterol. 2017;17:1–11. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 27. Стангелліні В., Тосетті К., Барбара Г., Де Джорджіо Р., Кольяндро Л., Кольяндро Р., Корінальдезі Р. Диспептичні симптоми та спорожнення шлунка при синдромі подразненого кишечника. Am. J. Gastroenterol. 2002;97:2738–2743. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.07062.x. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 28. Тріадафілопулос Г., Нгуєн Л., Кларк Дж. О. У пацієнтів із симптомами уповільненого спорожнення шлунка спостерігається висока поширеність порушення моторики стравоходу, незалежно від сцинтиграфічних ознак гастропарезу. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4:e000169. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000169. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 29. Віджайваргія П., Каміллері М., Чедід В., Мандават А., Ервін П.Дж., Мурад М.Х. Вплив засобів, що стимулюють моторику шлунка, на спорожнення шлунка та симптоми: систематичний огляд та метааналіз. Гастроентерологія. 2019;156:1650–1660. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.249. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 30. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W., Vanuytsel T., Salvo-Romero E., Tack J., Farré R. Активация еозинофілів і тучних клітин при функціональній диспепсії: ультраструктурна оцінка. Sci. Відповідь 2018; 8: 5383. doi: 10.1038/s41598-018-23620-y. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 31.Kozakai Y., Hori K., Aye-Mon A., Okuda H., Harada S., Hayashi K., Ozaki N. Роль сигналізації периферичного кортикотропін-релізінг-фактора в щурячій моделі гіпералгезії шлунка, викликаній стресом. Біохім. біофіз. рез. Комун. 2019; 519: 797-802. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.09.040. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 32.Ji R., Wang P., Kou G., Zuo X., Wang X., Li Y. Порушення цілісності слизової оболонки шлунка, виявлене за допомогою конфокальної ендомікроскопії при *Helicobacter pylori*-негативній функціональній диспепсії. Neurogastroenterol. Motil. 2020;32 doi: 10.1111/nmo.13719. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 33.Хуссейн З., Юнг Д.Г., Лі Ю.Дж., Парк Х. Вплив тримебутину на модель синдрому перекриття у морських свинків. J. Neurogastroenterol. Motil. 2018;24:669–675. doi: 10.5056/jnm18049. [[DOI](#)] [[Безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 34.Фан Ю., Лю П., Сюе В., Чжао В., Пан Х. Тримебутин сприяє апоптозу клітин гліоми як потенційний протипухлинний засіб. Front. Pharmacol. 2018;9 doi: 10.3389/fphar.2018.00664. [[DOI](#)] [[безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 35.Віттманн Т., Парадовські Л., Дюкротте П., Буено Л., Андро Делестрейн М.С. Клінічне дослідження: Ефективність комбінації альверину цитрату/симетикону при абдомінальному болю/дискомфорті при синдромі подразненого кишечника - рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010;31:615–624. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 36.Хдайр Ахмад Ф., Аладілі Т.Н., Алтамімі М., Ажур М., Альсабер Н., Равашде М. Поширеність та вплив *Helicobacter pylori*: звіт на основі гістології про дітей з ендемічної країни. Int. J. Gen. Med. 2020;13:207–214. doi: 10.2147/IJGM.S240205. [[DOI](#)] [[безкоштовна стаття PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 37.Так Дж., Масаока Т., Янссен П. Функціональна диспепсія. Curr. Opin. Gastroenterol. 2011;27:549–557. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834b7ca8. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]