

Двоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження ефективності нового прокінетика Фрістом на основі бульб рясту та насіння іпомеї у пацієнтів із мінімальними змінами слизової оболонки стравоходу

Chan Hyuk Park¹, Hyun-Soo Kim² and Sang Kil Lee¹

¹Відділення гастроентерології, кафедра внутрішньої медицини, лікарня «Северанс», Інститут гастроентерології, проєкт «Brain Korea 21 PLUS» у галузі медичних наук, Медичний коледж Університету Йонсей, Сеул, Корея; ²Відділення гастроентерології та гепатології, кафедра внутрішньої медицини, Вонджуйський медичний коледж Університету Йонсей, Вонджу, провінція Канвон, Корея.

Вступ / Мета

Фрістом — це новий прокінетик на основі бульб рясту та насіння іпомеї. Ми оцінили ефективність препарату Фрістом у пацієнтів із вираженими симптомами та езофагітом із мінімальними змінами.

Методи

Пацієнтів із езофагітом із мінімальними змінами, які мали симптоми рефлюксу або диспепсії, рандомізували у групи для прийому Фрістом у дозі 30 мг або плацебо тричі на добу. Після 4 тижнів лікування було проаналізовано первинну кінцеву точку ефективності, яку визначали за зміною показників симптомів за корейською версією опитувальника «Неапольський індекс диспепсії» (NDI-K).

Результати

У групу лікування та контрольну групу було включено 42 та 39 пацієнтів відповідно. Через 4 тижні показники симптомів за шкалою NDI-K знизилися з 35,4 до 13,5 ($P < 0,001$) у групі лікування та з 43,0 до 27,7 ($P < 0,001$) у контрольній групі. Проте за змінами показників симптомів між двома групами статистично значущої різниці виявлено не було ($P = 0,741$). Хоча показники якості життя через 4 тижні суттєво покращилися в обох групах, динаміка цих змін порівняно з вихідним рівнем між двома групами не

відрізнялася. Водночас у пацієнтів віком 65 років і старше спостерігалось статистично значуще покращення показників симптомів рефлюксу в групі Фрістому порівняно з групою плацебо ($P = 0,035$).

Висновки

Хоча на тлі 4-тижневого лікування у пацієнтів із езофагітом із мінімальними змінами спостерігалось покращення показників симптомів за шкалою NDI-K та якості життя порівняно з вихідним рівнем, препарат Фрістом не продемонстрував переваги у покращенні цих показників порівняно з плацебо.

Ключові слова

Фрістом; езофагіт із мінімальними змінами; неерозивна рефлюксна хвороба.

Посиління на цитування

Park CH, Kim HS, Lee SK. Effects of the New Prokinetic Agent DA-9701 Formulated With Corydalis Tuber and Pharbitis Seed in Patients With Minimal Change Esophagitis: A Bicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study. J Neurogastroenterol Motil. 2014 Jul 31;20(3):338-46. doi: [10.5056/jnm14019](https://doi.org/10.5056/jnm14019). PMID: 24953714; PMCID: [PMC4102148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4102148/).

Вступ

Неерозивна рефлюксна хвороба (НЕРХ) визначається як наявність турбуючих пацієнта симптомів, пов'язаних із рефлюксом, за відсутності видимих дефектів (ерозій) слизової оболонки при ендоскопічному дослідженні.¹ Ендоскопічні прояви у пацієнтів із НЕРХ можна класифікувати як нормальну картину або езофагіт із мінімальними змінами.²⁻⁶ Езофагіт із мінімальними змінами визначається за характерним виглядом дистального відділу слизової оболонки стравоходу, що включає білястий відтінок та/або еритему, та/або ерозію, яка не розцінюється як дефект слизової оболонки.^{5,6} Попереднє дослідження за участю 25 536 осіб, які пройшли ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в межах профілактичного огляду, показало, що езофагіт із мінімальними змінами був тісно пов'язаний із рефлюксними симптомами, зокрема печією та кислою відрижкою.³ Проте езофагіт із мінімальними змінами також асоціювався з диспептичними симптомами, включаючи відчуття клубка в горлі (globus sensation) та біль/дискомфорт в епігастрії.³⁻⁷ Крім того, НЕРХ є дуже поширеною в умовах первинної медичної допомоги та негативно впливає на якість життя.^{1,8,9} Інгібітори протонної помпи (ІПП), які застосовуються переважно для лікування ерозивного езофагіту, також часто використовуються в терапії НЕРХ.¹⁰⁻¹² Однак ІПП є менш ефективними у пацієнтів із НЕРХ, ніж у пацієнтів з ерозивним езофагітом.¹³⁻¹⁶ До того ж у пацієнтів із езофагітом із мінімальними змінами кила стравохідного отвору діафрагми зустрічається рідше, а атрофія шлунка є більш вираженою порівняно з особами, які

мають ерозивний езофагіт.¹³⁻¹⁷ Ці дані свідчать про те, що характеристики та патофізіологія езофагіту з мінімальними змінами відрізняються від ерозивного езофагіту. З метою полегшення симптомів у пацієнтів із НЕРХ було проведено низку досліджень щодо застосування прокінетиків.⁹ Оскільки прокінетики продемонстрували ефективність у пацієнтів з ерозивним езофагітом, було оцінено їхній ефект і при НЕРХ. Проте рандомізоване дослідження показало, що додавання мозаприду до омепразолу не було більш ефективним, ніж монотерапія омепразолом.¹⁸ Інше дослідження продемонструвало, що ремісія симптомів підтримувалася менш ніж у половини пацієнтів із НЕРХ, які отримували цизаприд.¹⁹ Таким чином, ефективного варіанта лікування пацієнтів із НЕРХ на сьогодні не визначено.

Фрістом — новий прокінетичний засіб, який комерційно випускається в Кореї під торговою назвою «Мотилітон» з початку 2012 року.²⁰ Фрістом створений на основі бульби рясту та насіння іпомеї. Обидві ці рослини використовуються в традиційній східній медицині для усунення шлунково-кишкових симптомів. Бульби рясту, що є кореневищем рослини *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang (родина Макові — Papaveraceae), мають анальгетичну та противиразкову дію.²¹⁻²³ Крім того, вважається, що насіння іпомеї (насіння рослини *Pharbitis nil* Choisy) має анальгетичний ефект при болях у животі.²⁰ DA-9701 продемонстрував афінність до допамінових D₂ та 5-гідрокситриптамінових (серотонінових) (5-HT)₄, 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B} рецепторів.²⁴⁻²⁶ Він виявляє антагоністичну дію на D₂-рецептори та агоністичну дію на (5-HT)₄, 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B} рецептори. Таким чином, Фрістом може покращувати затримане спорожнення шлунка та бути ефективним як прокінетик.²⁰⁻²⁷ З іншого боку, на моделях тварин Фрістом збільшує базальний об'єм шлунка та його акомодацию (пристосування об'єму) до прийому їжі.²¹⁻²⁶ У той час як інші існуючі прокінетики головним чином стимулюють спорожнення шлунка, Фрістом може впливати як на спорожнення, так і на акомодацию шлунка. Відповідно, Фрістом розглядається як комплексний регулятор моторики, що може стати рішенням для усунення різноманітних симптомів функціональної диспепсії. Крім того, завдяки цим механізмам Фрістому може зменшувати гастроезофагеальний рефлюкс. Це може допомогти покращити як диспептичні, так і рефлюксні симптоми у пацієнтів із езофагітом із мінімальними змінами.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження та учасники

Це дослідження було подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, із прихованим розподілом (concealed allocation), за участю пацієнтів із вираженими симптомами та езофагітом із мінімальними змінами, яке проводилося на базі двох університетських лікарень. До участі в дослідженні запрошували пацієнтів, які звернулися до амбулаторних клінік лікарень-учасниць і мали шлунково-кишкові симптоми, зокрема симптоми рефлюксу та диспепсії, що тривали понад 3 місяці протягом 6-місячного

періоду до моменту включення. Наявність симптомів підтверджували під час опитування пацієнтів. Обов'язковою умовою було проходження ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту протягом 1 місяця до включення в дослідження; пацієнтів відбирали у разі виявлення езофагіту з мінімальними змінами. Езофагіт із мінімальними змінами визначався як наявність однієї з таких ознак у дистальному відділі слизової оболонки стравоходу: білясті зміни та/або еритема, та/або ерозія, яка не розцінювалася як дефект слизової оболонки.^{5,6} Також вимогами до пацієнтів були вік від 20 років і перебування на амбулаторному лікуванні у відповідному медичному центрі.

Критеріями виключення були наявність у пацієнтів очевидних причин шлунково-кишкових симптомів, таких як виразка шлунка, злоякісні новоутворення, панкреатит, захворювання жовчовивідних шляхів, синдром подразненого кишечника та/або запальні захворювання кишечника. Пацієнти з наявністю внутрішньочеревних хірургічних втручань в анамнезі також виключалися з дослідження. Крім того, з дослідження виключали пацієнтів, які отримували лікування прокінетиками, антагоністами H₂-рецепторів гістаміну або ІПП протягом 1 місяця до початку дослідження. Зрештою, критеріями виключення були вагітність, лактація та/або планування вагітності, а також випадки, коли дослідники вважали участь пацієнта в дослідженні недоцільною.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження було схвалено інституційною оглядовою радою (етичним комітетом) кожного медичного центру.

Рандомізація та лікування

Рандомізацію здійснювали за допомогою комп'ютерної таблиці випадкових чисел із надійним збереженням коду доступу. Таблиця випадкових чисел була створена одним із дослідників (СНР) із застосуванням методу блокової рандомізації з розміром блоку 6. Пацієнтів рандомізували в одну з 2 груп дослідження. Пацієнти групи лікування отримували Фрістом у дозі 30 мг тричі на добу протягом 4 тижнів. Пацієнти контрольної групи отримували таблетки плацебо, ідентичні таблеткам Фрістому, тричі на добу протягом 4 тижнів. Одночасне застосування таких супутніх лікарських засобів було заборонено: прокінетиків, ІПП, антагоністів H₂-рецепторів гістаміну, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), кортикостероїдів та/або антихолінергічних засобів.

Таблиця. Вихідні характеристики пацієнтів

Характеристика	Група лікування (Treatment group)	Контрольна група (Control group)	Значення P (P-value)
Пацієнти (n)	42	39	—
Вік (середнє ± SD, років)	48,4 ± 13,9	48,5 ± 13,0	0,978
Стать (n [%])			0,643
Чоловіки	13 (33,3)	12 (28,6)	
Жінки	26 (66,7)	30 (71,4)	
Індекс маси тіла (середнє ± SD, кг/м²)	22,4 ± 2,7	23,3 ± 3,3	0,195
Куріння сигарет (n [%])			> 0,999
Курять зараз	4 (10,3)	4 (9,5)	
Курили в минулому	2 (5,1)	3 (7,1)	
Ніколи не курили	33 (84,6)	35 (83,3)	
Вживання алкоголю (n [%])	14 (35,9)	13 (31,0)	0,637
NDI-K оцінка симптомів (середнє ± SD)			
Бал диспептичних симптомів	30,0 ± 12,8	34,5 ± 14,2	0,138
Бал рефлюксних симптомів	5,4 ± 5,0	8,5 ± 6,7	0,024
Загальний бал	35,4 ± 14,3	43,0 ± 16,0	0,028
NDI-K оцінка якості життя (середнє ± SD)			
Повсякденна діяльність (Interference)	77,9 ± 18,1	78,5 ± 17,5	0,868
Знання/контроль (Knowledge/control)	69,9 ± 17,2	68,5 ± 20,6	0,740
Харчування/пиття (Eating/drinking)	73,2 ± 21,0	76,9 ± 20,3	0,422
Сон (Sleep)	78,3 ± 22,1	77,2 ± 20,5	0,829
Загальний бал	75,1 ± 17,3	75,4 ± 17,7	0,936

NDI-K, корейська версія опитувальника «Індекс диспепсії Непіна» (Nepan dyspepsia index questionnaire-Korean version).

Оцінка безпеки

Профіль безпеки оцінювали на основі опитування по органах і системах (review of systems) та фізикального обстеження під час скринінгу та під час кожного візиту до амбулаторної клініки. Лабораторні аналізи, включаючи розгорнутий клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та визначення рівня електролітів, проводили до початку та після завершення лікування.

Неапольський індекс диспепсії

Симптоми та якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою корейської версії опитувальника «Неапольський індекс диспепсії» (NDI-K).²⁸ Опитувальник NDI-K складається зі списку симптомів та шкали оцінки якості життя, специфічної для даного захворювання. Показники симптомів за NDI-K оцінювали за частотою (від 0 до 4 балів), інтенсивністю (від 0 до 5 балів) та ступенем турбування пацієнта (від 0 до 4 балів). Вищі бали відображали погіршення кожного з симптомів. З-поміж 15 пунктів списку симптомів NDI-K ми використовували 8 та 2 пункти, які відображають диспепсію та рефлюкс відповідно. Крім того, показники якості життя визначали за допомогою шкали якості життя NDI-K, яка складається з 25 пунктів, із загальним балом від 0 до 99. Шкала якості життя NDI-K вимірює якість життя у чотирьох сферах: повсякденна діяльність/вплив на життя (13 пунктів), обізнаність/контроль (7 пункти), прийом їжі/напоїв (3 пункти) та сон (2 пункти).

Загальна оцінка пацієнтами та дослідниками

Після 4 тижнів лікування пацієнти оцінювали ефективність препарату шляхом заповнення опитувальника самооцінки за 7-бальною шкалою Лайкерта (Likert scale) від «відсутність відповіді» до «повна відповідь». Пацієнти, які оцінили ефективність препарату як «відсутність відповіді» або «незначна відповідь», були класифіковані як група без відповіді на лікування, тоді як інші, хто оцінив ефективність вище ніж «незначна відповідь», увійшли до групи з відповіддю на лікування. Крім того, дослідники оцінювали, чи покращився стан пацієнтів після 4 тижнів терапії.

Кінцеві точки дослідження

Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна показників симптомів за шкалою NDI-K для 8 диспептичних та 2 рефлюксних симптомів на 4-му тижні. Додатково оцінювали такі вторинні кінцеві точки: показники симптомів за NDI-K для 2 рефлюксних симптомів та їхня динаміка порівняно з вихідним рівнем, показники якості життя за NDI-K та їхня динаміка порівняно з вихідним рівнем, а також загальна оцінка пацієнтами та дослідниками. Як експлораторний (пошуковий) аналіз даних було проведено аналіз у підгрупах для літніх пацієнтів віком 65 років і старше.

Статистичні методи

Для порівняння безперервних змінних між двома групами використовували *t*-критерій. Парні дані, включаючи внутрішньогрупову динаміку показників симптомів за NDI-K та якості життя за NDI-K порівняно з вихідним рівнем, порівнювали за допомогою парного *t*-критерію. Категоріальні змінні аналізували з використанням критерію хі-квадрат χ^2 та точного критерію Фішера. Крім того, відмінності в показниках симптомів та якості життя за NDI-K між групою лікування та контрольною групою були скориговані з урахуванням вихідних значень за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA).

Ефективність Фрістому визначали за допомогою аналізу, проведеного виходячи з принципу призначеного лікування (intention-to-treat analysis). Для заповнення пропущених значень кінцевих точок ефективності використовували метод перенесення даних останнього спостереження вперед (last observation carried forward). При порівнянні груп статистично значущою вважалася різниця при значенні $P < 0,05$. Усі статистичні процедури виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS для Windows (версія 18.0; SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс, США).

Результати

Вихідні характеристики

Із 81 пацієнта, включеного в дослідження в період із серпня 2012 року по липень 2013 року, 42 особи були розподілені в групу лікування, а 39 — у контрольну групу. У таблиці наведено вихідні характеристики пацієнтів, включаючи вихідні показники симптомів за шкалою NDI-K та показники якості життя. Середній вік становив 48,4 та 48,5 року в групі лікування та контрольній групі відповідно ($P = 0,978$). Частка пацієнтів чоловічої статі становила 33,3% та 28,6% у групі лікування та контрольній групі відповідно ($P = 0,643$). Індекс маси тіла, тютюнопаління та вживання алкоголю між двома групами не відрізнялися. Хоча показники диспептичних симптомів за NDI-K між двома групами не мали відмінностей, показники рефлюксних симптомів були вищими в контрольній групі порівняно з групою лікування ($P = 0,024$). Загальний бал симптомів також був вищим у контрольній групі, ніж у групі лікування ($P = 0,028$). Показники якості життя за NDI-K у чотирьох сферах, а також загальний бал якості життя між двома групами не відрізнялися.

Вплив на показники симптомів за корейською версією індексу диспепсії Непіна (NDI-K)

Загальні показники NDI-K суттєво покращилися через 4 тижні порівняно з вихідними значеннями в обох групах (вихідний рівень порівняно з 4-м тижнем: група DA-9701 — 35.4 ± 14.3 проти 13.5 ± 11.1 , $P < 0.001$; група плацебо — 43.0 ± 16.0 проти 27.7 ± 14.4 , $P < 0.001$) (Рис. 1). Однак препарат DA-9701 не продемонстрував статистично значущих змін порівняно з плацебо (22.0 ± 13.6 проти 27.8 ± 14.4 , $P = 0.741$).

На рисунку 2 показано бали симптомів NDI-K, які відповідають двом рефлюксним симптомам. Поряд із результатами загальних показників симптомів NDI-K, оцінка рефлюксних симптомів за NDI-K також статистично значуще покращилася через 4 тижні порівняно з вихідними даними в обох групах. Проте зміни в показниках рефлюксних симптомів між вихідним рівнем та 4-м тижнем не відрізнялися між групою лікування та контрольною групою ($P = 0.573$) (Рис. 2).

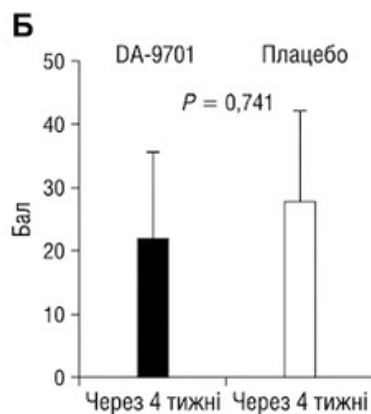
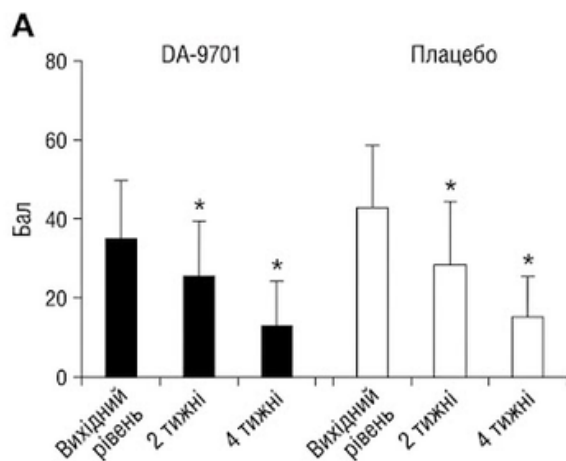


Рисунок 1. Загальні бали симптомного індексу корейської версії опитувальниць диспепсії Непіна, що включає 8 диспептичних симптомів і 2 рефлюксні симптоми (А), та зміни відносно вихідного рівня (Б). * $P < 0.05$ порівняно з балом на вихідному рівні в кожній групі.

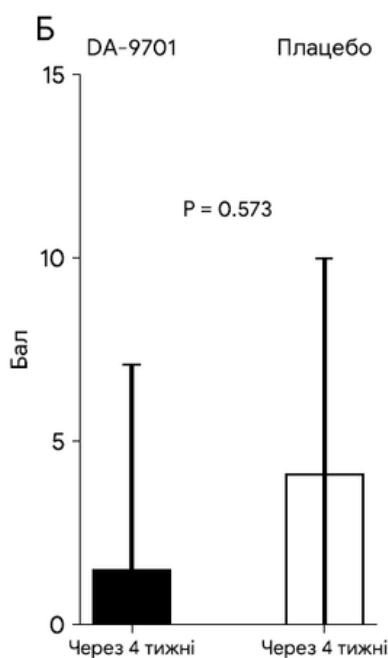
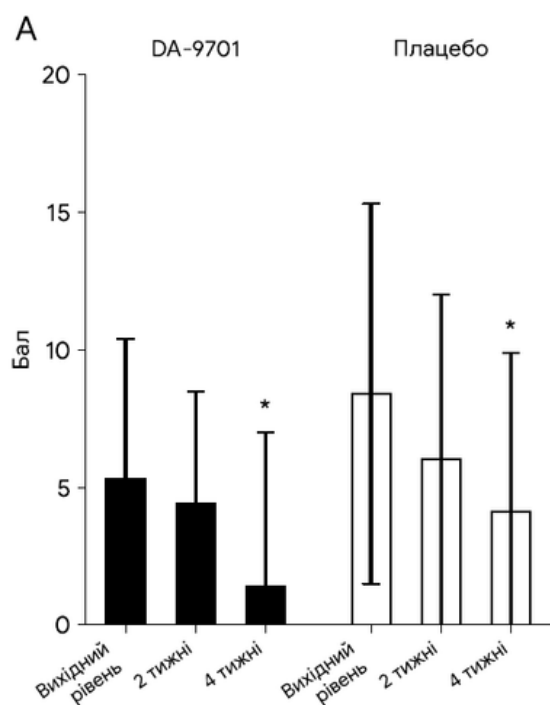


Рисунок 2. Бали рефлюксних симптомів за корейською версією опитувальника «Індекс диспепсії Непіна» (А) та їхні зміни відносно вихідного рівня (Б). * $P < 0.05$ порівняно з показником на вихідному рівні.

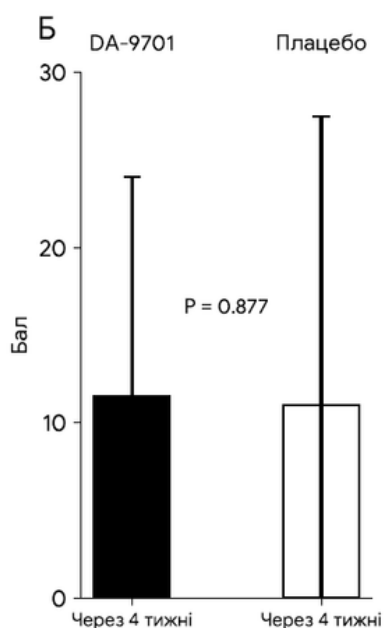
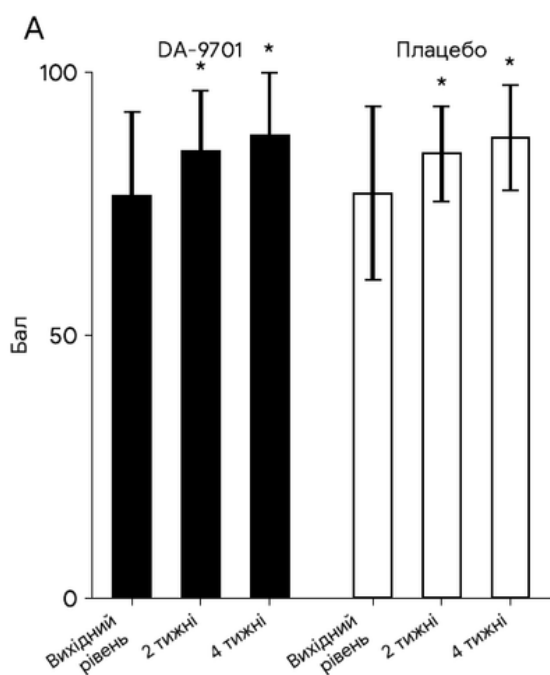
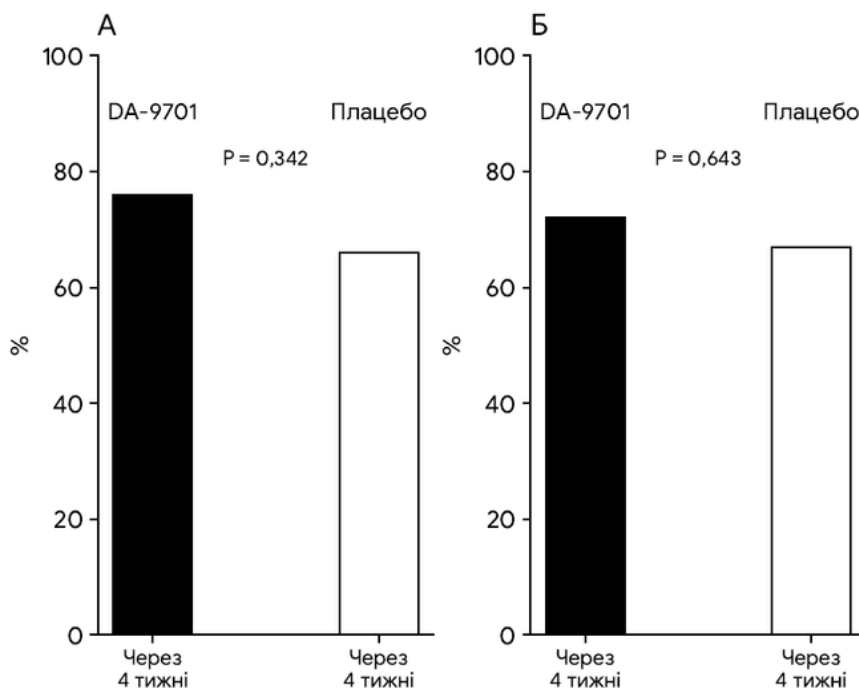


Рисунок 3. Показники якості життя за корейською версією опитувальника «Індекс диспепсії Непіна» (А) та їхні зміни відносно вихідного рівня (Б). * $P < 0.05$ порівняно з показником на вихідному рівні в кожній групі.

Вплив на показники якості життя за корейською версією індексу диспепсії Непіна (NDI-K)

На рисунку 3 показано бали якості життя за NDI-K та їхні зміни відносно вихідного рівня. Показники якості життя статистично значуще покращилися через 4 тижні в обох групах (вихідний рівень порівняно з 4-м тижнем: група Фрістому — 75.1 ± 17.3 проти 86.6 ± 13.6 , $P < 0.001$; група плацебо — 75.4 ± 17.7 проти 86.4 ± 11.6 , $P < 0.001$).

Показники якості життя у 4 сферах (вплив на повсякденну діяльність, обізнаність/контроль, прийом їжі/напоїв та сон) суттєво покращилися як у групі лікування, так і в контрольній групі (дані не наведені). Однак зміни в показниках якості життя між вихідним рівнем та 4-м тижнем не відрізнялися між двома групами ($P = 0.877$).



Глобальна оцінка пацієнтами та дослідниками

Відсоток пацієнтів, які продемонстрували відповідь на лікування згідно з глобальною оцінкою пацієнтів та дослідників, наведено на рисунках 4А та 4В відповідно. Частка пацієнтів, чиї симптоми покращилися після 4 тижнів лікування, не відрізнялася між двома групами (група Фрістому порівняно з групою плацебо: оцінка пацієнтів — 76.2% проти 66.7%, $P = 0.342$; оцінка дослідників — 71.4% проти 66.7%, $P = 0.643$).

Вплив на показники рефлюксних симптомів за корейською версією індексу диспепсії Непіна (NDI-K) у пацієнтів літнього віку

Показники рефлюксних симптомів за NDI-K у пацієнтів літнього віку представлені на рисунку 5. Показники рефлюксних симптомів статистично значуще покращилися в групі лікування, але не в контрольній групі (вихідний рівень порівняно з 4-м тижнем: група

Фрістому — 5.7 ± 4.2 проти 3.3 ± 2.9 , $P = 0.035$; група плацебо — 6.8 ± 6.9 проти 8.0 ± 5.5 , $P = 0.411$).

Зміни в показниках рефлюксних симптомів між вихідним рівнем та 4-м тижнем були суттєвішими в групі лікування, ніж у контрольній групі ($P = 0.009$). У групі лікування зміни в показниках рефлюксних симптомів не відрізнялися між пацієнтами літнього та нелітнього віку ($P = 0.632$).

Побічні ефекти (Небажані явища)

Серед 42 пацієнтів у групі лікування в 1 пацієнта спостерігалось одноразове блювання. Крім того, у контрольній групі в 1 пацієнта відмічалася легка діарея, а в іншого — легкий кашель. У решти пацієнтів жодних побічних ефектів виявлено не було.

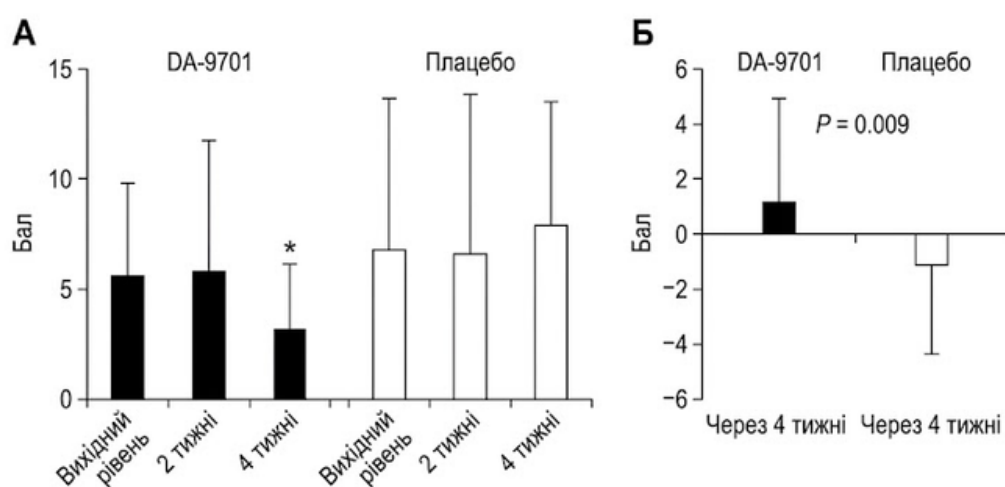


Рисунок 5. Бали рефлюксних симптомів за корейською версією опитувальника «Індекс диспепсії Непіна» депіна» для 2 рефлюксних симптомів (А) та їхні зміни відносно вихідного рівня (Б) у пацієнтів літнього віку. * $P < 0.05$ порівняно з 3 балом на вихідному рівні.

Обговорення

Хоча інгібітори протонної помпи (ІПП) є основою лікування пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ) та ерозивним езофагітом, питання про те, чи є мінімальні зміни стравоходу ранньою ендоскопічною ознакою ерозивного езофагіту, залишається суперечливим⁹. Загальнонаціональне багатоцентрове проспективне дослідження, проведене в Кореї, продемонструвало, що мінімальні зміни тісно пов'язані із симптомами з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та мають схожі фактори ризику з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Через це було висловлено припущення, що мінімальні зміни слід розглядати як ранні ендоскопічні ознаки ГЕРХ³. Однак інше проспективне багатоцентрове дослідження, також проведене в Кореї, показало, що більшість ендоскопічних ознак, які вказують на мінімальні зміни, не пов'язані з ГЕРХ²⁹. Крім того, припускають, що пацієнти з НЕРХ є гетерогенною (неоднорідною) групою, і за виникнення їхніх симптомів можуть відповідати різні механізми⁹. Деякі пацієнти відчувають печію через надмірний кислий рефлюкс, тоді як інші демонструють чутливість хеморецепторів стравоходу навіть до фізіологічної

кількості кислоти. У іншій підгрупі пацієнтів симптоми печії можуть розвиватися внаслідок рухової (моторної) дисфункції стравоходу. Грижа стравохідного отвору діафрагми зустрічається рідше, а важка атрофія шлунка спостерігається частіше у пацієнтів із мінімальними змінами стравоходу, ніж у осіб з ерозивним езофагітом^{13,17}. Більше того, ІПП менш ефективні у пацієнтів із НЕРХ, ніж у хворих на ерозивний езофагіт¹³⁻¹⁶. Ці дані свідчать про те, що патофізіологія езофагіту з мінімальними змінами може відрізнятися від патофізіології ерозивного езофагіту, і вказують на необхідність розробки ефективніших варіантів лікування.

У цьому дослідженні ми оцінювали ефективність Фрістому — нового прокінетичного агента (препарату, що стимулює моторику ШКТ) — у пацієнтів із мінімальними змінами стравоходу. Хоча DA-9701 покращив показники симптомів за шкалою NDI-K та показники якості життя після 4 тижнів лікування, переваги Фрістому над плацебо доведено не було. Такі результати можна пояснити неефективністю Фрістому у пацієнтів із мінімальними змінами стравоходу. Проте ще однією причиною відсутності суттєвої різниці в ефективності між Фрістомом та плацебо у цьому випробуванні міг стати високий рівень відповіді на плацебо. У нашому дослідженні частка пацієнтів, які відповіли на плацебо як за глобальною оцінкою самих пацієнтів, так і за оцінкою дослідників, становила 66.7%. Попередній метааналіз щодо ГЕРХ показав, що частота відповіді на плацебо мала тенденцію до зростання у пацієнтів із НЕРХ порівняно з пацієнтами з ерозивним езофагітом (рівень відповіді на плацебо: НЕРХ проти ерозивного езофагіту — 18.31% проти 11.87%, $P = 0.246$)³⁰. Крім того, рівень відповіді на плацебо у пацієнтів із функціональною диспепсією становив 30–50%³¹⁻³³. Оскільки в дослідження були включені пацієнти з мінімальними змінами стравоходу, які мали симптоми, включаючи диспепсію, рівень відповіді на плацебо у нашому дослідженні виявився вищим, ніж у попередніх дослідженнях ГЕРХ. Ми вважаємо, що така висока відповідь на плацебо могла замаскувати різницю в ефективності препарату DA-9701 у пацієнтів із мінімальними змінами стравоходу.

Ми провели експлораторний (пошуковий) аналіз даних, розділивши популяцію пацієнтів на різні підгрупи. Основною метою цього додаткового аналізу було виявлення підгруп із низьким рівнем відповіді на плацебо. Результати показали, що пацієнти літнього віку (від 65 років і старше) мали низьку відповідь на плацебо щодо рефлюксних симптомів. Водночас препарат Фрістом продемонстрував однакову ефективність щодо рефлюксних симптомів як у літніх, так і в нелітніх пацієнтів. Крім того, у підгрупі пацієнтів літнього віку Фрістом мав перевагу над плацебо стосовно рефлюксних симптомів. Попри можливість випадкового характеру таких результатів, ми вважаємо, що ефективність Фрістому щодо рефлюксних симптомів слід ретельно передослідити у відібраних пацієнтів, які не реагують на плацебо.

Хоча це було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, воно мало кілька обмежень. По-перше, не оцінювалися кілька факторів, пов'язаних із

тяжкістю симптомів у пацієнтів із НЕРХ або ерозивним езофагітом, зокрема грижа стравохідного отвору діафрагми, атрофічний гастрит та статус інфекції *Helicobacter pylori*. Хоча рандомізований дизайн дослідження мав би мінімізувати помилку добору (систематичну похибку), включаючи приховані фактори ризику, рівномірний розподіл усіх факторів ризику не був гарантований. По-друге, ми не змогли розмежувати пацієнтів із GERX та пацієнтів із функціональною печією, оскільки не проводився 24-годинний рН-моніторинг стравоходу. Хоча таке обстеження не є первинним діагностичним методом перед початком лікування пацієнтів із НЕРХ, воно допомогло б виявити підгрупу пацієнтів, для яких лікування препаратом Фрістом було б корисним. По-третє, хоча ми продемонстрували низьку частоту відповіді на плацебо у пацієнтів літнього віку та перевагу Фрістому над плацебо щодо рефлюксних симптомів, не було доведено, що літні пацієнти загалом мають нижчу частоту відповіді на плацебо, ніж пацієнти нелітнього віку. Проте одне попереднє дослідження з об'єднаним аналізом даних (пул-аналізом) показало, що пацієнти літнього віку мали нижчу частоту відповіді на плацебо при мігрени, ніж молодші пацієнти ³⁴. Наш результат щодо низької частоти відповіді на плацебо стосовно рефлюксних симптомів у літніх пацієнтів із НЕРХ має бути підтверджений подальшими дослідженнями.

Наші результати показали, що Фрістом не покращив показники симптомів та якості життя порівняно з плацебо, попри покращення показників симптомів за шкалою NDI-K та якості життя через 4 тижні лікування порівняно з вихідними значеннями у пацієнтів із мінімальними змінами стравоходу. Проте ефект Фрістому на рефлюксні симптоми у пацієнтів літнього віку може бути значущим і заслуговує на подальше вивчення.

Посилання

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
2. Hoshihara Y. [Endoscopic findings of GERD.] *Nippon Rinsho* 2004;62:1459-1464. [Japanese]
3. Lee JH, Kim N, Chung IK, et al. Clinical significance of minimal change lesions of the esophagus in a healthy Korean population: a nationwide multi-center prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(7 Pt 1):1153-1157.
4. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-227.
5. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, Sugaya H, Hiraishi H, Terano A. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(suppl 2):19-26.
6. Hongo M. Minimal changes in reflux esophagitis: red ones and white ones. *J Gastroenterol* 2006;41:95-99.

7. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Presence of minimal change esophagitis closely correlates with pathological conditions in the stomach. *Dig Dis Sci* 2012;57:958-966.
8. Mishima I, Adachi K, Arima N, et al. Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1005-1009.
9. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-314.
10. Bate CM, Green JR, Axon AT, et al. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:755-763.
11. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-979.
12. Miner P Jr, Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo- controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1332-1339.
13. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-124.
14. Galmiche JP, Stephenson K. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults: an individualized approach. *Dig Dis* 2004;22: 148-160.
15. Miwa H, Sasaki M, Furuta T, et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:69-77.
16. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
17. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S2-S7.
18. Miwa H, Inoue K, Ashida K, et al. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:323- 332.
19. Hatlebakk JG, Johnsson F, Vilien M, Carling L, Wetterhus S, Thøgersen T. The effect of cisapride in maintaining symptomatic remission in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1100-1106.
20. Jung YS, Kim MY, Lee HS, Park SL, Lee KJ. Effect of DA-9701, a novel prokinetic agent, on stress-induced delayed gastric emptying and hormonal changes in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25: 254-259, e166.
21. Lee TH, Son M, Kim SY. Effects of corydaline from *Corydalis tuber* on gastric motor function in an animal model. *Biol Pharm Bull* 2010;33:958-962.

22. Hung TM, Na M, Dat NT, et al. Cholinesterase inhibitory and anti- amnesic activity of alkaloids from *Corydalis turtschaninovii*. *J Ethnopharmacol* 2008;119:74-80.
23. Hung TM, Ngoc TM, Youn UJ, et al. Anti-amnesic activity of pseudocoptisine from *Corydalis Tuber*. *Biol Pharm Bull* 2008;31: 159-162.
24. Lee TH, Choi JJ, Kim DH, et al. Gastroprokinetic effects of DA-9701, a new prokinetic agent formulated with *Pharbitis Semen* and *Corydalis Tuber*. *Phytomedicine* 2008;15:836-843.
25. Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from *corydalis tuber*, enhances gastrointestinal motor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:917-924.
26. Kim ER, Min BH, Lee SO, Lee TH, Son M, Rhee PL. Effects of DA-9701, a novel prokinetic agent, on gastric accommodation in conscious dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:766-772.
27. Lim CH, Choi MG, Park H, Baeg MK, Park JM. Effect of DA-9701 on gastric emptying in a mouse model: assessment by ¹³C-octanoic acid breath test. *World J Gastroenterol* 2013;19:4380-4385.
28. Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, et al. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:225-235.
29. Kim JH, Park H, Lee YC; MIGHT study group. Is minimal change esophagitis really part of the spectrum of endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease? A prospective, multicenter study. *Endoscopy* 2011;43:190-195.
30. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY, et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:29-42.
31. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, et al. Predictors of the placebo response in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:923-936.
32. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review: antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1215-1227.
33. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR; The Frosch Study Group. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. *Gut* 2000;47:473-480.
34. Ho TW, Fan X, Rodgers A, Lines CR, Winner P, Shapiro RE. Age effects on placebo response rates in clinical trials of acute agents for migraine: pooled analysis of rizatriptan trials in adults. *Cephalalgia* 2009;29:711-718.