

Рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження: порівняння безпеки та ефективності препарату Фрістом та ітоприду гідрохлориду у пацієнтів із функціональною диспепсією.

Myung-Gyu Choi,^{1*} Poong-Lyul Rhee,² Hyojin Park,³ Oh Young Lee,⁴ Kwang Jae Lee,⁵ Suck Chei Choi,⁶ Sang Young Seol,⁷ Hoon Jai Chun,⁸ Jong-Sun Rew,⁹ Dong Ho Lee,¹⁰ Geun Am Song,¹¹ Hwoon Yong Jung,¹² Hyung Yong Jeong,¹³ In Kyung Sung,¹⁴ Joon Seong Lee,¹⁵ Soo Teik Lee,¹⁶ Sung Kook Kim,¹⁷ and Yong Woon Shin¹⁸

¹Кафедра внутрішньої медицини, Католицький університет Кореї, Сеул, Корея; ²Медичний факультет Університету Сонгюнгван, Сеул, Корея; ³Медичний коледж Університету Йонсей, Сеул, Корея; ⁴Медичний коледж Університету Ханьян, Сеул, Корея; ⁵Медичний факультет Університету Аджу, Сувон, Кьонгідо, Корея; ⁶Медичний коледж Університету Вонкван, Іксан, Чолла-Пукто, Корея; ⁷Медичний коледж Університету Індже, Пусан, Корея; ⁸Медичний коледж Корейського університету, Сеул, Корея; ⁹Медичний коледж Чоннамського національного університету, Кванджу, Корея; ¹⁰Медичний коледж Сеульського національного університету, Сеул, Корея; ¹¹Медичний коледж Пусанського національного університету, Пусан, Корея; ¹²Медичний факультет Університету Ульсана, Сеул, Корея; ¹³Медичний коледж Чоннамського національного університету, Тэджон, Корея; ¹⁴Медичний коледж Університету Конкук, Сеул, Корея; ¹⁵Медичний коледж Університету Сунчонхян, Сеул, Корея; ¹⁶Медичний коледж Чонбукського національного університету, Чонджу, Чолла-Пукто, Корея; ¹⁷Медичний коледж Кьонпукського національного університету, Тегу, Корея; та ¹⁸Медичний коледж Університету Інха, Інчхон, Корея

Вступ/Мета

Методи лікування функціональної диспепсії (ФД) є обмеженими. Фрістом — це новий прокінетичний засіб, створений на основі насіння фартібісу (*Pharbitis semen*) та бульб чубатки (*Corydalis Tuber*). Ми мали на меті оцінити ефективність Фрістому порівняно з ітопридом у пацієнтів із ФД.

Методи

Після 2-тижневого початкового (скринінгового) періоду пацієнти з ФД випадковим чином отримували або ітоприд у дозі 50 мг, або Фрістом у дозі 30 мг тричі на добу (t.i.d.). Після 4 тижнів лікування було проаналізовано 2 первинні кінцеві точки ефективності: зміну порівняно з початковим рівнем сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів та загальний ефект від лікування. Вплив на якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника «Непіанський індекс диспепсії» Nepean Dyspepsia Index ((NDI).

Результати

Ми рандомізували 464 пацієнтів, з яких 455 мали дані про результати лікування. Різниця у зміні сумарної оцінки 8 симптомів між двома групами становила 0,62, що свідчить про те, що DA-9701 не поступався за ефективністю ітоприду. Частота відповіді на лікування за показником загального терапевтичного ефекту між групами не відрізнялася. Коли респондентом вважався пацієнт із показником ≥ 5 за 7-бальною шкалою Лайкерта, частота відповіді становила 37% у групі Фрістому та 36% у групі ітоприду. Пацієнти, які отримували Фрістом, мали подібний середній відсоток днів із належним полегшенням симптомів протягом 4-тижневого періоду лікування порівняно з тими, хто отримував ітоприд (56,8% проти 59,1%). Обидва препарати підвищили показник NDI у 5 доменах (сферах) без будь-якої різниці у зміні показника NDI між групами. Профіль безпеки обох препаратів був порівнянним.

Висновки

Фрістом значно покращує симптоми у пацієнтів із ФД. Препарат Фрістом продемонстрував не меншу ефективність порівняно з ітопридом за умови порівнянної безпеки.

(*J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:414-422)

Ключові слова: Клінічне дослідження; Фрістом; Функціональна диспепсія; Ітоприд.

Посилання на цитування

Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, Controlled, Multi-center Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jul 30;21(3):414-422.

<https://doi.org/10.5056/jnm14117> PMID: [26130637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130637/); PMCID: [PMC4496904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4496904/).

Вступ

Функціональна диспепсія (ФД) є надзвичайно поширеним станом,¹ який зумовлює часті звернення за медичною допомогою, що призводить до зростання соціально-економічного тягаря. ФД визначається як наявність симптомів, які, ймовірно, виникають у гастродуоденальній ділянці, за відсутності будь-яких органічних, системних або метаболічних захворювань, якими можна було б пояснити ці симптоми.² ФД не є станом, що загрожує життю, однак вона може суттєво погіршувати якість життя (ЯЖ).³ Дослідження симптомів ФД залишається складним завданням, а її патофізіологія може включати кілька механізмів.⁴ Ведення пацієнтів із диспепсією залишається серйозною проблемою у клінічній практиці. Сучасні підходи до лікування ФД включають супресію шлункової кислоти та шлунково-кишкові прокінетики як першу лінію терапії. Проте на сьогодні у клінічній практиці немає достатньо ефективних терапевтичних підходів.³ Роль інфекції *Helicobacter pylori* при ФД залишається суперечливою,⁵ хоча нещодавні метааналізи вказують на незначну користь від ерадикації *H. pylori*.⁶ Антидепресанти можуть розглядатися в рефрактерних випадках або за наявності супутньої патології, хоча цінність антидепресантів при ФД ще не встановлена.

Фрістом — це новий прокінетичний засіб, створений на основі екстрактів насіння іпомеї (*Pharbitidis semen*) та бульб чубатки (*Corydalis tuber*).⁷ Ці рослини використовуються в традиційній східній медицині для лікування шлунково-кишкових захворювань. Доведено, що на тваринних моделях Фрістом покращує моторику шлунка шляхом нормалізації затриманого випорожнення шлунка та посилення його акомодатії.⁷⁻¹⁰ Метою цього дослідження було оцінити ефективність та безпеку Фрістому порівняно з ітопридом у пацієнтів із ФД.

Матеріали та методи

Це було багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження із прихованим розподілом, у якому порівнювали безпеку та ефективність препарату Фрістом та ітоприду гідрохлориду. Дослідження проводилося у 18 установах, включаючи лікарню Святої Марії в Сеулі при Католицькому університеті Кореї, Медичний центр Університету Конкук, Лікарню Кьонпукського національного університету, Медичний центр Корейського університету, Лікарню Пусанського національного університету, Лікарню Сеульського національного університету в Бундані, Медичний центр Самсунг, Лікарню Університету Сунчонхян, Медичний центр Асан, Медичний центр Аджу, Лікарню Каннам Северанс при Університеті Йонсей, Медичний коледж та лікарню Університету Вонкван, Лікарню Пусан Пек при Університеті Індже, Лікарню Університету Інха, Лікарню Чоннамського національного університету, Лікарню Чонбукського національного університету, Лікарню Чоннамського національного університету та Медичний центр Університету Ханьян.

Дослідження було подвійним сліпим; учасники, дослідники та персонал клінічних центрів, відповідальний за проведення оцінювання, залишалися засліпленими від моменту рандомізації до закриття бази даних. Дослідження включало 2-тижневий скринінговий період, 2-тижневий початковий (спостережний) період та 4-тижневий період лікування. Після завершення 2-тижневого початкового спостережного періоду пацієнти з ФД були рандомізовані для отримання або ітоприду в дозі 50 мг, або Фрістому в дозі 30 мг тричі на добу (t.i.d.).

Популяція пацієнтів

Суб'єктами дослідження були пацієнти віком ≥ 20 років із діагнозом ФД, встановленим відповідно до модифікованих критеріїв Рим II.¹¹ Диспептичні симптоми мали бути присутніми протягом останніх 3 місяців, а їхній початок мав зафіксуватися щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу. Пацієнти повинні були мати щонайменше помірний ступінь тяжкості симптомів, що визначався як показник занепокоєння (дошкуляння) ≥ 3 за 5-бальною шкалою Лайкерта принаймні для одного диспептичного симптому. Усі пацієнти повинні були мати нормальні результати ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Ключові критерії виключення включали:

- наявність в анамнезі злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту;
- ерозивний езофагіт, ерозивний гастродуоденіт, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки;
- супутні серйозні захворювання;
- синдром подразненого кишечника (СПК) на момент дослідження або СПК-подібні симптоми;

- застосування нестероїдних протизапальних препаратів, стероїдів, антисекреторних або прокінетичних засобів;
- наявність психічних захворювань;
- наявність в анамнезі серйозних операцій на черевній порожнині;
- пацієнти, у яких печія була переважаючим симптомом у переліку скарг.

Також виключалися вагітні жінки, жінки, які годують грудьми, та жінки дітородного віку, які не використовували затверджений метод контрацепції. Пацієнти, у яких за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-тесту) було діагностовано інфекцію *H. pylori*, не виключалися з дослідження.

Дизайн дослідження

Пацієнти проходили 14-денну (± 2 дні) фазу утримання від прийому медикаментів (вводний період). Протягом початкового спостережного періоду право на рандомізацію мали ті пацієнти, які відзначали в середньому щонайменше «помірну тяжкість» (≥ 3 за 5-бальною шкалою Лайкерта) для одного або кількох із 8 основних симптомів диспепсії (біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння в епігастрії, неможливість доїсти звичайну порцію їжі, відчуття переповнення після їди, тиск у верхній частині живота, здуття живота та нудота). Пацієнтів випадковим чином розподіляли за допомогою комп'ютерної таблиці випадкових чисел із надійним збереженням коду ключа (процедура Proc Plan у програмі SAS версії 9.1; SAS Institute, Кері, Північна Кароліна, США). Таблиця випадкових чисел була створена методом блокової рандомізації. Пацієнтів рандомізували або в групу Фрістому, або в групу ітоприду. Згодом пацієнти щодня отримували Фрістом у дозі 30 мг або ітоприд у дозі 50 мг разом із плацебо відповідної форми 3 рази на добу протягом 4 тижнів. Протягом 2-тижневого початкового спостережного періоду та 4-тижневого періоду лікування пацієнти оцінювали свої диспептичні симптоми за допомогою контрольного переліку з 8 пунктів. Шкала симптомів вимірювала ступінь занепокоєння (дошкуляння) від кожного симптому за шкалою від 0 (зовсім не турбує) до 4 (надзвичайно турбує). Сумарну оцінку вираховували як суму балів усіх 8 диспептичних симптомів. Вплив досліджуваного препарату на пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів (HRQOL) оцінювали за допомогою опитувальника «Непіанський індекс диспепсії» (NDI), який є валідованим специфічним для даного захворювання інструментом вимірювання HRQOL.^{12,13} NDI включає 25 пунктів та 5 доменів (сфер):

- напруження,
- перешкоджання повсякденній діяльності,
- прийом їжі/напоїв,
- знання/контроль,
- робота/навчання.

Пацієнти оцінювали кожен пункт, згадуючи попередні 2 тижні, за 5-бальною шкалою Лайкерта, що забезпечувало індивідуальні оцінки для кожного домену в діапазоні від 1 до 100. Опитувальник NDI заповнювали на початковому етапі, на 2-му тижні прийому досліджуваного препарату та наприкінці лікування.

Попереднє дослідження валідації корейської версії NDI продемонструвало відмінну відтворюваність при повторному тестуванні та внутрішню узгодженість, яка виражалася коефіцієнтом альфа Кронбаха, що становив 0,92.¹¹ Конструктивна валідність була підтверджена

шляхом порівняння з опитувальником стану здоров'я Short Form-36 (SF-36), загальною оцінкою якості життя, а також рівнями тривожності та нав'язливості. Чутливість інструменту NDI до змін визначалася в рамках крос-культурної валідації.¹⁴

Пацієнти щодня відповідали на запитання щодо щоденного належного полегшення симптомів у паперових щоденниках. Запитання формулювалося так: «Чи відчували ви належне полегшення диспептичних симптомів за минулу добу?», оцінка проводилася за допомогою бінарної відповіді («так» або «ні»). Після 4-тижневого періоду лікування пацієнти заповнювали опитувальник «Загальний ефект від лікування» (OTE). Запитання звучало наступним чином: «Будь ласка, оцініть, як ви почувалися протягом минулого періоду лікування стосовно вашої диспепсії, зокрема щодо вашого загального самопочуття та симптомів диспепсії?». Цей показник оцінювався за 7-бальною шкалою Лайкерта — від повного полегшення до відсутності відповіді або погіршення стану.

Оцінка ефективності

Терапевтичний ефект оцінювали за 2 первинними кінцевими точками ефективності:

1. Зміна порівняно з початковим рівнем сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів.
2. Загальний ефект від лікування (OTE), оцінений за 7-бальною шкалою.

Респондентом вважався пацієнт, який обирає варіант відповіді «симптоми відсутні», «значна відповідь» або «доволі відчутна відповідь» за 7-бальною шкалою Лайкерта.

Вторинні показники ефективності включали:

- середній відсоток днів із належним полегшенням симптомів диспепсії;
- зміну вираженості окремих симптомів;
- оцінку якості життя за опитувальником NDI.

Прихильність до лікування (комплаєнс) визначали як відсоток використаних таблеток. Прийнятною вважалася прихильність до лікування на рівні понад 80%.

Оцінка переносимості та безпеки

Усі несприятливі події (побічні реакції) та серйозні несприятливі події (медично значущі події, що становили загрозу для життя, вимагали госпіталізації або призводили до суттєвої втрати працездатності) підлягали обов'язковій реєстрації. Крім того, оцінювалися показники життєво важливих функцій (вітальні знаки), а також дані гематологічних досліджень, аналізу сечі, біохімічного аналізу крові та електрокардіографії. Пацієнтів виключали з дослідження у разі припинення прийому досліджуваного препарату на період > 5 днів поспіль; причини вибування пацієнтів фіксувалися в документації.

Статистичні методи

Для проведення всіх аналізів ефективності та безпеки використовували систему SAS версії 9.1. Цільовий обсяг вибірки для включення у дослідження становив 468 пацієнтів (по 234 пацієнти на кожну групу). Межу не меншої ефективності (non-inferiority margin) було встановлено на рівні 1,7 на основі попереднього плацебо-контрольованого дослідження (неопубліковані дані); це значення становило менше ніж 50% від різниці між двома групами у зміні сумарної оцінки 8

диспептичних симптомів порівняно з початковим рівнем. Кількість суб'єктів визначали з розрахунку рівня значущості $\alpha = 0,025$ (односторонній) та статистичної потужності кожного тесту на рівні 80%.

Демографічні та вихідні характеристики були узагальнені за допомогою описової статистики для всіх включених у дослідження пацієнтів. Для виявлення міжгрупових відмінностей застосовували критерій Шапіро-Вілка з метою перевірки нормальності розподілу; двовибірковий t -критерій використовували для оцінки статистичної значущості безперервних (кількісних) даних, а критерій χ^2 — для категоріальних (якісних) даних.

Показники ефективності аналізували у вибірці для повного аналізу (FA-популяція) та у вибірці згідно з протоколом (PP-популяція) серед усіх рандомізованих пацієнтів. Під **FA-популяцією** (full-analysis population) розуміли групу суб'єктів за виключенням тих, хто жодного разу не приймав досліджувані препарати або жодного разу не проходив оцінку первинної кінцевої точки ефективності після прийому досліджуваних препаратів. Несприятливі події оцінювали у **вибірці з безпеки** (safety population), яка визначалася як усі пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату.

Для первинної кінцевої точки ефективності — зміни порівняно з початковим рівнем сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів — розраховували верхню межу одностороннього 97,5% довірчого інтервалу (ДІ) різниці між Фрістомом та ітопридом. Ефективність препарату Фрістом (тестова група) щодо зміни сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів порівняно з початковим рівнем могла вважатися не меншою (non-inferior), ніж у ітоприду (контрольна група), якщо верхня межа одностороннього 97,5% ДІ була рівною або меншою за межу не меншої ефективності, яка становила 1,7. Для показника загального ефекту від лікування (OTE) на момент останнього обстеження складали таблицю частотного розподілу, на основі якої визначали показники покращення стану. Показники OTE та частоту відповіді на лікування (частоту респондентів) між двома терапевтичними групами статистично порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Середній відсоток днів із належним полегшенням симптомів диспепсії, зміна вираженості окремих симптомів та оцінка якості життя за опитувальником NDI вимірювалися як вторинні змінні ефективності дослідження. Для середнього відсотка днів із належним полегшенням симптомів диспепсії, зміни окремих симптомів та показників опитувальника якості життя NDI міжгрупові відмінності аналізували за допомогою двовибіркового t -критерію Стьюдента за припущення про нормальність розподілу.

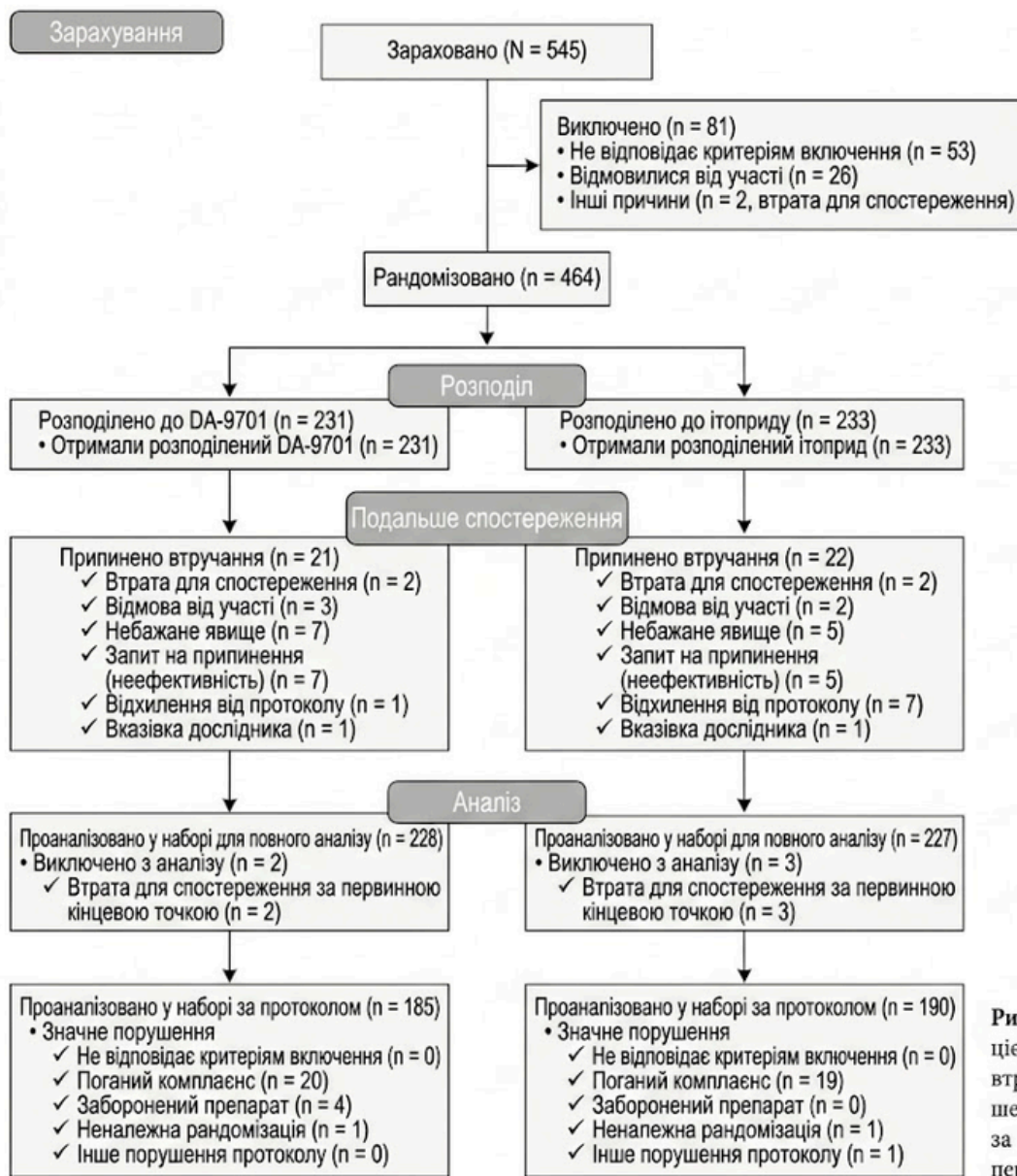


Рисунок. Короткий огляд потоку пацієнтів. Суб'єкти, які припинили втручання або мали значне порушення, були виключені з аналізу за протоколом. Деякі суб'єкти мали перекриття факторів виключення.

Для несприятливих подій розраховували 95% довірчий інтервал частоти (%) виникнення побічних ефектів у суб'єктів, які перенесли один або більше випадків побічних реакцій на препарат. Міжгрупові порівняння проводили за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2).

Протоколи дослідження були схвалені етичними комітетами всіх центрів, що брали участь у дослідженні, а саме дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та правил Належної клінічної практики (GCP), впроваджених у Японії. Від кожного пацієнта було отримано письмову інформовану згоду.

Результати

Характеристики пацієнтів

Загалом скринінг пройшли 545 пацієнтів, і зрештою 464 пацієнти були випадковим чином розподілені по групах (Малюнок). Найпоширенішими причинами виключення до рандомізації були органічні захворювання, супутня патологія та симптоми диспепсії, які не відповідали критеріям тяжкості протягом початкового (базового) періоду. Дев'ять відсотків пацієнтів у групах Фрістому (21/231) та ітоприду (22/233) не завершили дослідження. Чотириста п'ятдесят п'ять пацієнтів були доступні для повного аналізу (FA-аналіз): 228 у групі Фрістому проти 227 у групі ітоприду. Дані 375 пацієнтів були доступні для аналізу згідно з протоколом (PP-аналіз): 185 у

групі Фрістому проти 190 у групі ітоприду. Пацієнти, рандомізовані в групи Фрістому або ітоприду, мали подібні демографічні показники, індекс маси тіла та бали вираженості симптомів на початковому етапі (Таблиця 1).

Таблиця 1. Вихідні демографічні характеристики пацієнтів

	Хворі (%) або Середнє $\pm$ СП		Р-значення
	DA-9701 (n = 231)	Ітоприд (n = 233)	
Вік (рік)	41.35 $\pm$ 13.43	40.31 $\pm$ 14.03	0.4125
Жінки (%)	163 (70.6)	160 (68.7)	0.6575
Зріст (см)	162.84 $\pm$ 8.03	162.95 $\pm$ 7.35	0.8750
Вага (кг)	59.41 $\pm$ 10.76	59.15 $\pm$ 10.97	0.7940
Індекс маси тіла (кг/м ²)	22.3 $\pm$ 3.0	22.2 $\pm$ 3.2	0.6604
Куріння	22 (9.5)	25 (10.7)	0.8504
Вживання алкоголю	74 (32.0)	88 (37.8)	0.8504
Загальна кількість диспептичних симптомів	12.70 $\pm$ 5.40	13.10 $\pm$ 5.80	0.7867
Композитний бал ^a	12.70 $\pm$ 5.40	13.10 $\pm$ 5.80	0.7867
<i>Helicobacter pylori</i> (+)	101/229 (44.1%)	92/232 (39.6%)	

^aКомпозитні бали розраховувалися з суми балів занепокоєння за 8 диспептичними симптомами.

Первинні змінні ефективності

Зміни сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів порівняно з початковим рівнем становили –6,89 у групі DA-9701 та –7,51 у групі ітоприду відповідно. Різниця у зміні сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів між двома групами становила 0,62. Верхня межа одностороннього 97,5% ДІ дорівнює 1,54, що є меншим за 1,7; це свідчить про те, що DA-9701 не поступається за ефективністю (non-inferior) ітоприду. Частота відповіді на лікування за показником загального терапевтичного ефекту (ОТЕ) за оцінкою пацієнтів суттєво не відрізнялася між двома групами. Пацієнти, які відмітили відсутність відповіді або погіршення, незначну відповідь, слабку відповідь або помірну відповідь, вважалися **нереспондентами**. Пацієнти, які відмітили доволі відчутну відповідь, значну відповідь та відсутність симптомів, вважалися **респондентами**. В аналізі вибірки для повного аналізу (FA-сет) частота респондентів становила 36,5% (83/227) пацієнтів у групі Фрістому та 35,8% (81/226) пацієнтів у групі ітоприду. Показник ОТЕ за оцінкою пацієнтів значущо корелював зі зміною балів вираженості диспептичних симптомів порівняно з початковим рівнем (Таблиця 2).

Таблиця 2. Загальний ефект лікування за оцінкою пацієнтів

Категорія відповіді	Повний аналіз (Full analysis): Фрістом (n = 227)	Повний аналіз (Full analysis): Ітоприд (n = 226)	Аналіз згідно з протоколом (Per protocol): Фрістом (n = 185)	Аналіз згідно з протоколом (Per protocol): Ітоприд (n = 190)
Відсутність відповіді або погіршення	21 (9,3%)	19 (8,4%)	8 (4,3%)	8 (4,2%)
Незначна відповідь	16 (7,1%)	28 (12,4%)	14 (7,6%)	23 (12,1%)
Слабка відповідь	56 (24,7%)	40 (17,7%)	43 (23,2%)	34 (17,9%)
Помірна відповідь	51 (22,5%)	58 (25,7%)	44 (23,8%)	54 (28,4%)
Досить хороша відповідь	50 (22,0%)	47 (20,8%)	44 (23,8%)	41 (21,6%)
Значна відповідь	27 (11,9%)	31 (13,7%)	26 (14,1%)	27 (14,2%)
Симптоми відсутні	6 (2,6%)	3 (1,3%)	6 (3,2%)	3 (1,6%)

Примітка: Дані представлені у вигляді кількості пацієнтів (%). У двох пацієнтів (по одному з кожної групи) загальний ефект лікування не аналізувався, тому вони були виключені з повного аналізу.

Вторинні змінні ефективності

Пацієнти, які отримували Фрістом, мали подібний середній відсоток днів із належним полегшенням симптомів протягом 4-тижневого періоду лікування порівняно з тими, хто отримував ітоприд ($56,8 \pm 1,9$ проти $59,1 \pm 1,9$). Як Фрістом, так і ітоприд значущо знижували бали вираженості всіх окремих симптомів диспепсії порівняно з початковим рівнем (Таблиця 3).

Таблиця 3. Зміна оцінки окремого симптому від вихідного рівня

набір FA	набір FA				набір PP			
	DA-9701 (n = 231)				Ітоприд (n = 233)			
	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна
Біль у верхній частині живота	1.37 ± 0,09	0.87±0,07	0,62±0,07	-0,76±0,09	1.24±0,09	0.78±0,07	0.53 ± 0,06	-0,71 ± 0,09
Дискомфорт у верхній частині живота	1.97 ± 0,09	1.21±0,07	0,64±0,06	-1,04±0,08	1.95±0,09	1.19±0,07	0,89 ± 0,06	-1,06 ± 0,08
Печіння у верхній частині живота	0.54 ± 0,04	0.22±0,04	0,28±0,04	-0,24±0,04	0.69±0,07	0.93±0,03	0,30 ± 0,06	-0,26 ± 0,06
Печія	0.66 ± 0,07	0.76±0,06	0,27±0,03	-0,54±0,06	1.26±0,07	0,94±0,07	0,39 ± 0,07	-0,71 ± 0,08
Судоми у верхній частині живота	1.17 ± 0,08	0.76±0,07	0,54±0,06	-0,54±0,06	2.54±1,09	1.43±0,07	0,98 ± 0,08	-1,56 ± 0,09
Біль у грудях	2.43 ± 0,09	0,63±0,06	0,46±0,06	-1,16±0,07	1.16±1,09	1.16±0,06	0,41 ± 0,06	-1,35 ± 0,05
Неможливість закінчити звичайний прийом їжі	1.48 ± 0,08	1.27±0,07	0,80±0,07	-0,59±0,06	1.60±0,09	1,07±0,07	0,71 ± 0,03	-0,99 ± 0,09
Гірка рідина, що надходить до рота	0.35 ± 0,06	0.16±0,03	0,13±0,03	-0,22±0,05	0.36±0,06	0.17±0,04	0,24 ± 0,04	-0,48 ± 0,05
набір зет	DA-9701				набір PP			
	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна
Повнота після їжі	1,45 ± 0,09	1,60 ± 1,10	-1,83 ± 0,09	1,14 ± 0,14	0,65 ± 0,07	0,40 ± 0,05	-1,77 ± 0,09	
Тиск у верхній частині живота	2,17 ± 0,06	0,57 ± 0,06	-1,12 ± 0,09	1,59 ± 0,06	0,87 ± 0,07	0,30 ± 0,07	-1,67 ± 0,09	
Здуття у верхній частині живота	2,12 ± 0,12	1,27 ± 0,04	-1,72 ± 0,07	1,40 ± 0,07	0,47 ± 0,06	0,35 ± 0,03	-1,73 ± 0,09	
Нудота	0,55 ± 0,01	0,19 ± 0,03	-0,54 ± 0,05	0,57 ± 0,08	0,46 ± 0,07	0,31 ± 0,07	-1,76 ± 0,09	
Відрижка	1,31 ± 0,10	0,77 ± 0,05	-0,75 ± 0,05	1,37 ± 0,10	0,67 ± 0,07	0,31 ± 0,03	-0,91 ± 0,09	
Блювання	0,32 ± 0,01	0,08 ± 0,09	-0,10 ± 0,05	1,57 ± 0,10	0,14 ± 0,06	0,00 ± 0,03	-0,90 ± 0,08	
Неприємний запах з рота	0,36 ± 0,06	0,17 ± 0,03	-0,21 ± 0,05	0,71 ± 0,01	0,36 ± 0,06	0,10 ± 0,03	-0,50 ± 0,05	

Дані представлені як середне ± СП.

Усі початкові показники за 5 доменами опитувальника NDI були низькими — в районі 50 балів, що свідчить про незадовільну якість життя у пацієнтів із ФД. Показник у домені «Знання/Контроль» був найнижчим на початковому етапі та продемонстрував найбільше покращення після лікування. Обидва препарати підвищили всі показники NDI, що вказує як на зменшення вираженості симптомів у пацієнтів, так і на покращення якості їхнього життя. Однак жодної різниці у зміні показників NDI за всіма п'ятьма доменами між двома групами виявлено не було (Таблиця 4).

Таблиця 4. Зміна оцінки окремого симптому від вихідного рівня

набір FA	DA-9701				Ітоприд			
	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна
Напруга / Сон	57.24 ± 1.07	65.03 ± 1.15	68.88 ± 1.24	11.44 ± 1.33	56.69 ± 1.14	67.66 ± 1.19	69.4 ± 1.25	12.72 ± 1.21
Вплив на повсякденну діяльність	53.78 ± 1.00	59.93 ± 1.09	64.27 ± 1.18	10.49 ± 1.12	52.94 ± 1.07	61.97 ± 1.14	63.89 ± 1.15	11.05 ± 1.2
Харчування / Пиття	57.21 ± 1.24	64.30 ± 1.24	67.70 ± 1.30	10.50 ± 1.33	57.51 ± 1.18	64.45 ± 1.24	67.57 ± 1.24	10.45 ± 1.45
Знання / Контроль	47.04 ± 0.99	56.08 ± 1.16	60.85 ± 1.21	13.81 ± 1.20	46.49 ± 1.00	57.47 ± 1.11	61.49 ± 1.21	15.00 ± 1.10
Work/Study	56.09 ± 1.12	62.80 ± 1.21	66.51 ± 1.23	10.42 ± 1.36	57.40 ± 1.17	67.05 ± 1.25	67.87 ± 1.25	10.46 ± 1.33

набір PP	DA-9701				Ітоприд			
	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна	Вихідний	2 тижні	4 тижні	Зміна
Напруга / Сон	56.65 ± 1.16	65.56 ± 1.22	69.56 ± 1.32	12.91 ± 1.43	56.79 ± 1.23	69.02 ± 1.24	70.67 ± 1.31	13.87 ± 1.43
Вплив на повсякденну діяльність	54.04 ± 1.08	60.11 ± 1.17	65.00 ± 1.27	11.16 ± 1.29	52.92 ± 1.10	62.84 ± 1.20	65.03 ± 1.22	12.12 ± 1.29
Харчування / Пиття	57.21 ± 1.24	64.28 ± 1.34	68.04 ± 1.37	10.83 ± 1.49	57.36 ± 1.29	65.29 ± 1.31	68.46 ± 1.31	11.10 ± 1.61
Знання / Контроль	47.17 ± 1.06	56.26 ± 1.24	61.58 ± 1.28	14.40 ± 1.51	46.94 ± 1.10	58.71 ± 1.20	63.03 ± 1.29	16.10 ± 1.50
Робота / Навчання	56.02 ± 1.12	62.94 ± 1.29	67.12 ± 1.31	11.10 ± 1.50	57.65 ± 1.27	68.19 ± 1.33	68.99 ± 1.31	11.35 ± 1.42

Дані представлені як середнє ± СП.

Таблиця 5. Частота небажаних реакцій на лікарські засоби (> 1% у будь-якій групі)

Рекомендований термін	DA-9701 (n = 231)	Ітоприд (n = 233)
	Кількість пацієнтів (%)	
Запор	5 (2,2)	1 (0,4)
Діарея	4 (1,7)	8 (3,5)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	3 (1,3)	0 (0,0)
Підвищення рівня пролактину в крові	4 (1,7)	2 (0,9)
Свербіж	3 (1,3)	0 (0,0)

Експозиція лікування, безпека та переносимість

Частота виникнення побічних реакцій на лікарські засоби становила 8,7% у групі Фрістому та 7,8% у групі ітоприду. Статистично значущої різниці між двома групами виявлено не було. Найпоширенішими побічними ефектами, про які повідомлялося в обох групах, були запор, головний біль, діарея та підвищення рівня пролактину (Таблиця 5). У ході дослідження було зареєстровано випадок вагітності в однієї пацієнтки в групі Фрістому (0,4%), а також випадки самовільного абортів у 2 пацієнток та непритомності (синкопе) в одного пацієнта в групі ітоприду. Проте ці випадки не були пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів.

Обговорення

Наше дослідження продемонструвало, що новий лікарський засіб Фрістом значно покращує симптоми та пов'язану зі здоров'ям якість життя (HRQOL) у пацієнтів із ФД. Препарат Фрістом показав не меншу ефективність порівняно з ітопридом та порівнянний профіль безпеки.

Фрістом — це засіб, отриманий з екстрактів двох рослин, які використовуються в традиційній східній медицині для лікування шлунково-кишкових захворювань. Відомо, що насіння іпомеї (*Pharbitidis Semen*, насіння *Pharbitis nil Choisy*) чинить анальгетичну дію при абдомінальних розладах та стимулює дефекацію (індукує діарею).¹⁵ Бульби чубатки (*Corydalis Tuber*, корінь *Corydalis yabusuo*) використовуються в народній медицині завдяки своїм анальгетичним та противиразковим ефектам. Попередні дослідження на тваринах показують, що Фрістом має різноманітний вплив на моторну функцію шлунково-кишкового тракту, а також чинить знеболювальну дію. Фрістом значущо прискорював випорожнення шлунка на тваринних моделях, викликаних як введенням лікарських засобів, так і стресом.

На моделі собак Фрістом дозозалежно збільшував об'єм шлунка та покращував його акомодацию шляхом збільшення постпрандіального об'єму шлунка.⁹ На щурячій моделі колоректального розтягнення Фрістом знижував вісцеральний біль за рахунок пригнічення (даун-регуляції) фосфорильованої позаклітинної сигнал-регульованої кінази в спинномозкових гангліях та спинному мозку.¹⁶ Дослідження *in vitro* продемонстрували, що Фрістом виявляє антагоністичні ефекти щодо рецепторів D₂ та агоністичні ефекти щодо 5-гідрокситриптамінових рецепторів 4-го типу (5-HT₄), 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B} рецепторів.^{8, 9, 17, 18} Електростимуляція м'язових смужок дна шлунка показала, що ефект Фрістому на розслаблення дна шлунка щурів опосередкований переважно нітнергічним шляхом.¹⁹

Фрістом може мати переваги як варіант лікування ФД завдяки своєму комплексному складу з рослинних екстрактів, які діють по-різному на множинні мішені. Цілком імовірно, що механізми, відповідальні за виникнення симптомів при функціональних шлунково-кишкових розладах, можуть відрізнятися у різних пацієнтів, і вплив на одну мішень може не забезпечити належної ефективності в усій популяції хворих. Тому препарати, що модулюють лише один рецептор, мають менше шансів досягти суттєвого терапевтичного успіху, якщо пацієнтів не підбирати на основі конкретного порушення.²⁰ Фрістом впливає на множинні патофізіологічні механізми, що зумовлюють функціональний розлад, а не лише на окрему ланку чи конкретний рецептор. Таким чином, цей неселективний засіб, який модулює кілька мішеней усього патофізіологічного процесу, матиме перевагу над високоселективними препаратами, що впливають лише на один механізм.

Питання безпеки прокінетиків викликають велике занепокоєння з огляду на доброякісну природу ФД, оскільки кілька засобів, таких як цизаприд та тегасерод, були відкликани з ринку через побічні ефекти. Фрістом добре переносився пацієнтами та не викликав пов'язаних із препаратом серйозних несприятливих подій. У деяких пацієнтів, які отримували Фрістом, повідомлялося про гіперпролактинемію, пов'язану з його антидопамінергічною активністю, проте цей показник повертався до норми після відміни препарату. Хоча в нашому короткостроковому дослідженні не було зареєстровано таких побічних ефектів, під час тривалого застосування слід проводити моніторинг. Профіль безпеки є перевагою, оскільки рослинні продукти відомі меншою кількістю побічних ефектів.²¹ У цьому дослідженні ми порівнювали ефективність Фрістому з ітопридом, а не з плацебо, оскільки політика Управління з продовольства і медикаментів Кореї (Korean FDA) щодо схвалення нових лікарських засобів дозволяє порівняння з раніше затвердженим ефективним препаратом у дослідженнях III фази. Ефективність ітоприду у пацієнтів із ФД залишалася суперечливою для європеоїдної раси, оскільки нещодавні клінічні дослідження ітоприду на Заході [не] підтвердили його перевагу над плацебо.²² Проте ітоприд отримав схвалення для лікування ФД від Korean FDA кілька десятиліть тому, а також був широко затверджений у деяких країнах Азії. Тому необхідні подальші плацебо-контрольовані клінічні дослідження Фрістому. Встановлення стабільних ефектів препаратів для лікування симптомів ФД у різних дослідженнях у різних куточках світу залишається складним завданням. Проблеми в дослідженнях включають оптимальний підбір пацієнтів та відсутність встановлених і загальноприйнятих кінцевих точок для оцінки ефективності.²³

Оптимальну кінцеву точку для використання в клінічних дослідженнях ФД досі не визначено.²³ Зміна порівняно з початковим рівнем сумарної оцінки 8 диспептичних симптомів була первинною кінцевою точкою ефективності. Ми також використовували ОТЕ (загальний ефект

від лікування) як первинну кінцеву точку, що має перевагу у використанні суб'єктивної глобальної оцінки симптомів пацієнтом, як це рекомендовано Римськими керівництвами.²⁴ Цей метод точно відображає ступінь відповіді на лікування та долає деякі обмеження бінарних кінцевих точок. Останнім часом ОТЕ використовувався як первинна кінцева точка в дослідженні акотіаміду²⁵ та як вторинна кінцева точка в дослідженні тегасероду.²⁶ 7-бальна шкала Лайкерта для ОТЕ в обох цих дослідженнях виділяла 3 градації для вимірювання ступеня погіршення стану від незначного до крайнього. Однак повідомлялося про погіршення стану лише у кількох пацієнтів. Це фактично перетворило 7-бальну шкалу на 4-бальну, тоді як наша 7-бальна шкала, мабуть, забезпечує більшу чутливість і раціональний розподіл усіх семи ступенів. Показник ОТЕ добре корелював із покращенням диспептичних симптомів та з покращенням у 5 доменах шкали якості життя NDI. Респонденти за шкалою ОТЕ також продемонстрували значно більшу частку днів із задовільним полегшенням симптомів на тлі прийому Фрістому.

ФД суттєво впливає на якість життя.³ У цьому дослідженні всі початкові показники за 5 доменами NDI були низькими (в районі 50 балів), що свідчило про незадовільну якість життя у пацієнтів із ФД. Тоді як бали диспепсії після прийому препарату знизилися, показники NDI в усіх 5 доменах значущо зросли більш ніж на 10 балів порівняно з початковим рівнем. Нещодавні дослідження показують, що зміна щонайменше на 10 балів за загальною шкалою NDI відповідає клінічно значущим змінам.²⁷

Висновок

Фрістом значно покращує симптоми, а також якість життя у пацієнтів із ФД. Препарат Фрістом продемонстрував не меншу ефективність порівняно з ітопридом за умови порівнянного профілю безпеки.

ВИСНОВОК ШІ (Цієї інформації немає у статті, суто для РМ)

Якщо обирати суто між цими двома, то тут ситуація дуже цікава, оскільки вони представляють два абсолютно різні підходи до лікування — «класичну» монотаргетну хімію та «модернову» багатоцільову фітотерапію.

Чому обрати Ітоприд?

- **Доказова база та досвід:** Це перевірений роками «золотий стандарт» серед прокінетиків у багатьох країнах. Лікарі чудово знають, як він працює, і його ефективність чітко прогнозована.
- **Точковий механізм:** Він працює як чистий прокінетик — блокує $5D_2$ -рецептори та руйнування ацетилхоліну. Якщо головна проблема пацієнта — це суто **гастропарез (уповільнене випорожнення шлунка)**, коли їжа там просто «стоїть», ітоприд впорається з цим завданням дуже прицільно.
- **Доступність:** Його легко купити в будь-якій аптеці під різними торговими марками (Ганатон, Ітомед, Праймер тощо).

Чому Фрістом виглядає привабливіше?

Зважаючи на результати дослідження, яке ми щойно перекладали, Фрістом має серйозні теоретичні та клінічні переваги для пацієнтів із **типовою функціональною диспепсією**:

- **Вплив на акомодацию:** Ітоприд добре штовхає їжу вперед, але він погано розслаблює верхню частину шлунка після прийому їжі. Фрістом за рахунок дії на рецептори серотоніну ($5-HT_4$), $5-HT_{1A}$ та $5-HT_{1B}$ **покращує акомодацию шлунка**. Тобто шлунок пацієнта може нормально розтягнутися, щоб вмістити обід, що одразу прибирає відчуття раннього насичення та розпирання.

- **Зниження болю (вісцеральна анальгезія):** Завдяки екстракту чубатки (*Corydalis Tuber*), цей препарат працює ще й як легкий анальгетик для шлунка. Він знижує чутливість нервових закінчень. Ітоприд так робити не вміє — він не знеболює.
- **Менше ризику побічних ефектів при тривалому прийомі:** Оскільки це рослинний комплекс, він м'якше сприймається організмом. Хоча ітоприд і вважається безпечним прокінетиком (на відміну від старого метоклопраміду), він все ж іноді може викликати перехідне підвищення пролактину через блокаду допамінових рецепторів.

Підсумок: Що ж обрати?

1. Якщо у пацієнта **класичний постпрандіальний дистрес-синдром**, де змішані і важкість, і раннє насичення, і періодичний дискомфорт (чутливий шлунок) — **Фрістом виглядає виграніше**, бо він б'є по кількох мішенях одночасно. Його логіка ближча до природи самої диспепсії, де причини завжди змішані.
2. Якщо ж проблема суто в моторній лінощах шлунка (підтверджений гастропарез) або якщо Фрістом просто фізично важко дістати в аптеках вашого регіону (оскільки оригінальний Motilone представлений не всюди), то **Ітоприд залишається надійним, перевіреном і максимально доступним вибором першої лінії**.

Посилання

1. Lee YY, Chua AS. What indigestion means to the malays? J Neuro-gastroenterol Motil 2013;19:295-300.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-1479.
3. Choi MG, Jung HK. Health related quality of life in functional gas-trointestinal disorders in Asia. J Neurogastroenterol Motil 2011;17: 245-251.
4. Lee YY, Chua AS. Investigating functional dyspepsia in Asia. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:239-245.
5. Lee YY, Chua AS. Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: more controversies than answers. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19:417.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2): CD002096.
7. 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.
8. Lee TH, Son M, Kim SY. Effects of corydaline from Corydalis tu-ber on gastric motor function in an animal model. Biol Pharm Bull 2010;33:958-962.
9. 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.
10. Choi S, Choi JJ, Jun JY, et al. Induction of pacemaker currents by DA-9701, a prokinetic agent, in interstitial cells of Cajal from murine small intestine. Mol Cells 2009;27:307-312.
11. Cho YK, Choi MG, Kim SH, et al. [The effect of mosapride on qual-ity of life in functional dyspepsia.] Korean J Gastroenterol 2004;43:160-167. [Korean].

12. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Validity of a new quality of life scale for functional dyspepsia: a United States multicenter trial of the Nepean Dyspepsia Index. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2390-2397.
13. Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, et al. Development of a new dys-pepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharma-col Ther* 1999;13:225-235.
14. Cho YK, Choi MG, Kim SH, et al. The effect of mosapride on qual-ity of life in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2004;43: 160-167.
15. Takahashi N, Yokota T, Murofushi N, Tamura S. Structures of Gibberellins A26 and A27 in immature seeds of *Pharbitis nil*. *Tetrahedron Lett* 1969;10:2077-2080.
16. Lee SP, Lee KN, Lee OY, et al. Effects of DA-9701, a novel proki-netic agent, on phosphorylated extracellular signal-regulated kinase expression in the dorsal root ganglion and spinal cord induced by col-orectal distension in rats. *Gut Liver* 2014;8:140-147.
17. Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydro-berberine, an isoquinoline alkaloid isolated from *corydalis tuber*, en-hances gastrointestinal motor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338:917-924.
18. Oh KH, Nam Y, Jeong JH, Kim IK, Sohn UD. The effect of DA-9701 on 5-hydroxytryptamine-induced contraction of feline eso-phageal smooth muscle cells. *Molecules* 2014;19:5135-5149.
19. Min YW, Ko EJ, Lee JY, et al. Nitrergic pathway is the major mech-anism for the effect of DA-9701 on the rat gastric fundus relaxation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:318-325.
20. Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, Fioramonti J, Lydiard RB, Tack J. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastro-intestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1421-1434.
21. Allescher HD, Wagner H. [STW 5/Iberogast: multi-target-action for treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.] *Wien Med Wochenschr* 2007;157:301-307. [German].
22. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in func-tional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57:740-746.
23. Ang D, Talley NJ, Simren M, Janssen P, Boeckxstaens G, Tack J. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:634-649.
24. Design of Treatment Trials Committee, Irvine EJ, Whitehead WE, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disor-ders. *Gastroenterology* 2006;130:1538-1551.
25. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion* 2011;84:261-268.
26. Chey WD, Howden CW, Tack J, Ligozio G, Earnest DL. Long-term tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two identical 1-year cohort studies. *Dig Dis Sci* 2010;55: 684-697.

27. Jones M, Talley NJ. Minimum clinically important difference for the Nepean Dyspepsia Index, a validated quality of life scale for functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1483-1488.