



# Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND»

С.С. Кардашева, И.М. Картавенко, Н.Б. Максимова, Е.Ю. Юрьева, И.Р. Попова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** изучение опыта применения тримебутина малеата в повседневной практике врача амбулаторного и стационарного звена при лечении пациентов с синдромом функциональной диспепсии (СФД).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 пациентов с диагнозом СФД. Методы исследования: заполнение опросника 7 × 7 до начала лечения и на 7, 14, 28 дни лечения, опросника SF36 до лечения и на 28-й день. Лечение проводили тримебутином (Тримедат®) в стандартной дозировке 200 мг × 3 раза в день в течение 28 дней. **Результаты.** В исследуемой группе у 45 пациентов (45 %) установлен синдром боли в эпигастрии (СБЭ), у 3 пациентов (3 %) — постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), у 52 пациентов (52 %) — сочетание синдромов. Сочетание СФД с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отмечено у 15 пациентов (15 %), с синдромом раздраженного кишечника (СРК) — в 21 случае (21 %). Тримебутина малеат (Тримедат®) оказался эффективным при всех вариантах СФД: СБЭ, ППДС и их сочетании; средний балл физического компонента здоровья на фоне лечения увеличился с  $48,02 \pm 5,62$  до  $52,97 \pm 4,17$  балла ( $p < 0,0001$ ), а психического компонента здоровья — с  $48,48 \pm 10,83$  до  $51,79 \pm 8,51$  балла ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Основные клинические варианты синдрома функциональной диспепсии (СБЭ и ППДС) часто сочетаются друг с другом (52 %), а также с СРК (21 %) и ГЭРБ (15 %). Применение тримебутина у пациентов, страдающих СФД, сопровождается уменьшением выраженности основных симптомов и достоверным повышением качества жизни.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, тримебутин, опросник SF36

**Конфликт интересов:** исследование проведено при поддержке ПАО «Валента Фарм».

**Для цитирования:** Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):67–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76>

## Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study

Svetlana S. Kardasheva, Ilona M. Kartavenko, Natalia B. Maksimova, Elena Yu. Yurieva, Irina R. Popova, Chavdar S. Pavlov, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** This research is aimed at investigating the experience of applying trimebutine maleate in the daily practice of physicians managing patients with functional dyspepsia syndrome (FDS).

**Materials and methods.** The study included 100 patients diagnosed with FDS. The patients were asked to complete a 7 × 7 and SF36 questionnaires before and on the 7th, 14th, 28th days of treatment. The treatment was performed using trimebutine (Trimedat®) in a standard dosage of 200 mg × 3 times a day for 28 days.

**Results.** In the group under study, 45 (45 %), 3 (3 %) and 52 (52 %) patients suffered from epigastric pain syndrome (EPS), postprandial distress syndrome (PPDS) and a combination of both syndromes, respectively. The combination of FDS with gastroesophageal reflux disease (GERD) was noted in 15 patients (15 %). Irritable bowel syndrome (IBS) was present in 21 cases (21 %). Trimebutine maleate (Trimedat®) has been proven effective in all FDS forms,

such as EPS, PPDS and their combination. In the course of treatment, the average score of the patients' physical and mental health increased from  $48.02 \pm 5.62$  to  $52.97 \pm 4.17$  points ( $p < 0.0001$ ), and from  $48.48 \pm 10.83$  up to  $51.79 \pm 8.51$  points ( $p < 0.0001$ ), respectively.

**Conclusion.** The main clinical forms of functional dyspepsia syndrome (EPS and PPDS) are frequently manifested in combination either with each other (52 %), or with IBS (21 %) and GERD (15 %). The use of trimebutine in the treatment of patients with FDS is shown to result in a decrease in the severity of its main symptoms and a reliable increase in the quality of patients' life.

**Keywords:** functional dyspepsia, trimebutine, SF36 questionnaire

**Conflict of interest:** the study was conducted with the support of the *Valenta Pharm* pharmaceutical company.

**For citation:** Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the "TREND" Observational Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):67–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76>

Больные с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют значительную часть пациентов, ежедневно встречающихся в практике как гастроэнтеролога, так и интерниста. От 2 до 5 % обращений к врачам общей практики и от 20 до 40 % всех обращений к гастроэнтерологам связаны с диспептическими симптомами. Распространенность симптомов диспепсии в популяции варьирует от 10 до 30 %, что обуславливает важность этой проблемы для здравоохранения. Большая часть этих пациентов не имеют органических заболеваний ЖКТ и составляют группу функциональной диспепсии.

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, разработанными Международной рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), под синдромом функциональной диспепсии (СФД) понимают комплекс расстройств гастродуоденальной зоны, включающих в себя:

- чувство переполнения в эпигастрии после еды;
- быстрое насыщение (неспособность съесть нормальную порцию пищи);
- боли или жжение в эпигастрии, возникающие после еды или без связи с приемом пищи [1–3].

Дополнительно к основным клиническим проявлениям при СФД могут встречаться тошнота, отрыжка, чувство вздутия в эпигастрии.

Диагноз СФД является диагнозом исключения и требует проведения обследования пациента (в том числе — эзофагогастродуоденоскопии) для исключения органических заболеваний (например, язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые могут проявляться похожими симптомами.

Современная классификация включает три основных варианта СФД:

1) постпрандиальный дистресс-синдром, проявляющийся чувством переполнения и тяжести в эпигастрии после еды и/или быстрым насыщением, возникающими не менее 3 дней в неделю;

2) синдром боли в эпигастрии, проявляющийся болью и/или чувством жжения в эпигастрии, не

обязательно четко связанными с приемом пищи, беспокоящими не менее 1 дня в неделю;

3) смешанный вариант, при сочетании вышеперечисленных симптомов.

Основными патофизиологическими механизмами СФД в настоящее время считаются: расстройства гастродуоденальной моторики (нарушение аккомодации фундального отдела, антродуоденальной координации, изменение миоэлектрической активности и распределения пищи в желудке, замедление эвакуации из желудка); воспалительные изменения в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки; висцеральная гиперчувствительность; психосоциальные факторы [1]. Соответственно, большой интерес вызывает эффективность препаратов, регулирующих гастродуоденальную моторику и уменьшающих висцеральную гиперчувствительность. К таким препаратам, с многофакторным механизмом действия, относится тримебутина малеат, который уже в течение длительного времени (синтезирован в 1969 г. во Франции) успешно применяется в лечении функциональной диспепсии, функциональных билиарных расстройств, синдрома раздраженного кишечника у детей и взрослых. Тримебутин является аналогом энкефалинов и агонистом периферических  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов, проявляющим умеренную аффинность ко всем трем типам рецепторов. На фоне введения тримебутина наблюдаются модуляция гастродуоденальной моторики с ускорением эвакуации содержимого из желудка, повышение порога висцеральной болевой чувствительности, регуляция тонуса желчевыводящих путей и сфинктера Одди, толстой и тонкой кишки [4]. Клинические исследования показывают эффективность применения тримебутина при всех проявлениях СФД, включая боль в эпигастриальной области и дискинетические постпрандиальные проявления как у детей, так и у взрослых [5–7]. Назначение тримебутина дополнительно к стандартной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с язвенной болезнью и ГЭРБ повышает эффективность лечения за счет улучшения эвакуаторной и моторной функций желудка по сравнению с группой пациентов, принимавших только ИПП [8, 9].

**Цель исследования:** изучение опыта применения тримебутина малеата в повседневной практике врача амбулаторного и стационарного звена и его эффективности при лечении пациентов с СФД. Исследование было одобрено локальным Комитетом по этике.

## Материалы и методы исследования

Наблюдательная программа по протоколу «TREND» одобрена локальным Комитетом по этике при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 11–16 от 14.12.2016). Исследование проведено на базе клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (27 мужчин, 73 женщины, средний возраст  $31,95 \pm 10,9$  года), проходивших амбулаторное и стационарное обследование. К участию в исследовании допускались пациенты с установленным диагнозом СФД, основанным на Римских критериях IV пересмотра, при добровольном согласии на участие в исследовании, решении лечащего врача о назначении лечения препаратом Тримедат®, а также при исключении «симптомов тревоги», приема прокинетики, спазмолитиков, НПВП.

Соответственно рекомендациям РГА по диагностике функциональной диспепсии [2] после обследования (включавшего анализы крови, исследование кала на скрытую кровь, ЭГДС, УЗИ брюшной полости) были исключены органические заболевания ЖКТ, которые могут проявляться симптомами диспепсии. Первичная диагностика инфекции *H. pylori* не входила в обязательный план обследования для включения в исследование и была проведена только 47 пациентам по назначению лечащего врача. Среди обследованных пациентов тест на инфицирование *H. pylori* оказался положительным у 7 пациентов (14,89 %). Решение о проведении эрадикационной терапии принималось индивидуально после завершения участия в исследовании.

Дизайн исследования предусматривал:

Заполнение пациентами опросника 7 × 7 (7 симптомов за 7 дней) до начала лечения и на 7, 14, 28 дни лечения. Опросник 7 × 7 был разработан РГА при поддержке ОАО «Валента Фарм» и рекомендован к применению в клинической практике для оценки выраженности и динамики симптомов СФД и СРК [10].

Заполнение пациентами опросника SF36 до начала и на 28-й день лечения для оценки качества жизни.

Проведение лечения соответственно рекомендациям РГА по диагностике и лечению функциональной диспепсии, исключая назначение прокинетики и спазмолитиков. Всем пациентам назначался препарат Тримедат® в стандартной дозировке 200 мг × 3 раза в день в течение 28 дней.

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной и выводной статисти-

ки. Для оценки значимости изменений показателей до и после лечения применялся непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Все этапы исследования завершили 97 пациентов, 3 пациента были потеряны для наблюдения.

## Результаты исследования

В исследуемой группе клинические варианты СФД распределились следующим образом: у 45 пациентов (45 %) отмечался синдром боли в эпигастрии (СБЭ), у 3 пациентов (3 %) — постпрандальный дистресс-синдром (ППДС), у 52 пациентов (52 %) — сочетание синдромов (рис. 1). В большинстве случаев (98 %) анамнез заболевания составил более 1 года, а в 31 % случаев — более 5 лет.

Сочетание СФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ в исследуемой группе было отмечено: у 15 пациентов (15 %) — с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); с СРК — в 21 случае (21 %) (рис. 2).

### Анализ данных опросника «7 симптомов за 7 дней» у пациентов с СФД

**Боль в эпигастрии.** До начала лечения боль в эпигастриальной области отмечали 95 из 100 пациентов исходной группы (95 %). Среди этих 95 пациентов у 80 (84 %) больных боли возникали ежедневно или несколько раз в день. Интенсивность боли 38 пациентов (40 %) оценивали как умеренную, 54 больных (56,8 %) — как выраженную и 3 пациента (3,2 %) — как незначительную.

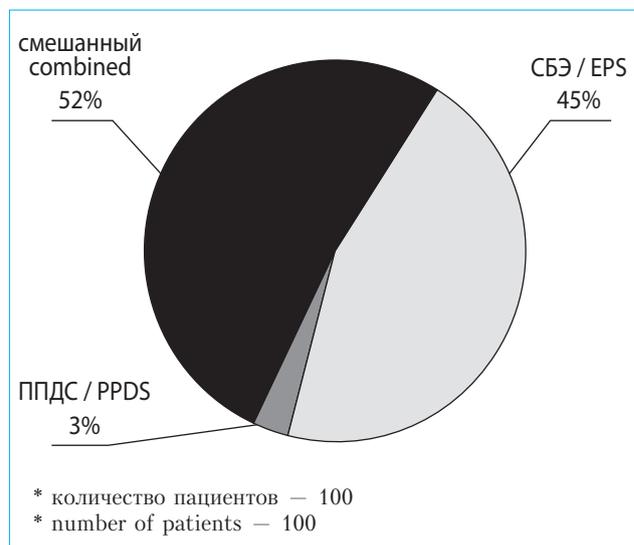


Рис. 1. Распределение пациентов с различными вариантами синдрома функциональной диспепсии: синдромом боли в эпигастрии (СБЭ), постпрандальным дистресс-синдромом (ППДС) и смешанным вариантом

Fig. 1. Distribution of patients suffering from various forms of Functional Dyspepsia Syndrome: epigastric pain syndrome (EPS), postprandial distress syndrome (PPDS), and combined variant

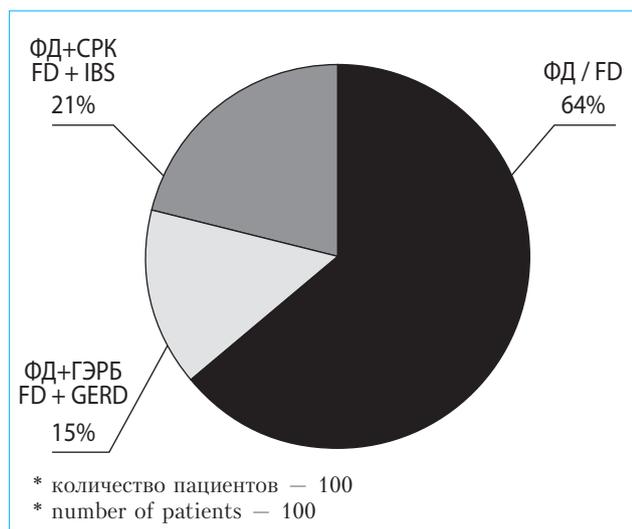


Рис. 2. Частота сочетания функциональных заболеваний ЖКТ: СФД, ГЭРБ и СРК

Fig. 2. Frequency of combination of gastrointestinal tract functional diseases: FDS, GERD and IBS

На 14-й и 28-й день лечения оценивались данные по динамике боли в эпигастрии у 92 пациентов (3 пациента были потеряны для наблюдения).

При анализе симптомов на 7, 14, 28-й день лечения, в сравнении с данными до лечения, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты и интенсивности боли в эпигастриальной области ( $p < 0,0001$ ).

Через 7 дней лечения большинство пациентов отмечали уменьшение интенсивности и частоты боли в эпигастрии. На 14-й день лечения ежедневную боль в эпигастрии отмечали только 5 (5,4 %) пациентов, в остальных случаях боль стала возникать реже, полностью прекратилась у 15 (16 %) пациентов. Интенсивность боли в большинстве случаев стала незначительной (55 % — 51 больной) или умеренной (28 % — 26 пациентов).

Через 28 дней терапии боль в области желудка отсутствовала у 79 (85,8 %) пациентов исходной группы; незначительная боль в эпигастрии не более 1–2 дней в неделю сохранилась у 13 (14,1 %) больных (рис. 3).

**Чувство жжения в области эпигастрия.** До начала лечения чувство жжения в области эпигастрия отмечали 87 (87 %) пациентов исходной группы. Среди этих 87 пациентов в большинстве случаев жжение в эпигастрии беспокоило ежедневно после еды (62 пациента — 72 %) и носило умеренный (47 пациентов — 54,6 %) или выраженный характер (35 пациентов — 41 %). На 14 и 28 дни лечения динамика симптома оценивалась у 84 пациентов. На фоне лечения отмечалось статистически значимое уменьшение частоты и степени выраженности жжения в эпигастриальной области ( $p < 0,0001$ ). На 14 день лечения жжение в эпигастрии отсутствовало у 23 (27,4 %) пациентов исходной группы, у осталь-

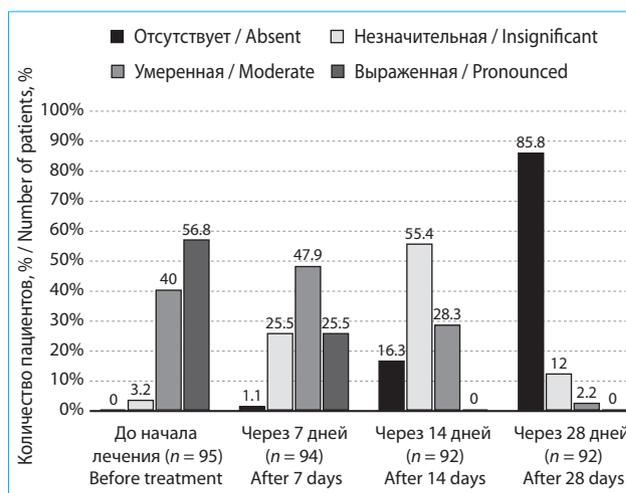


Рис. 3. Динамика интенсивности боли в эпигастриальной области до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 3. Dynamics of pain intensity in the epigastrium before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

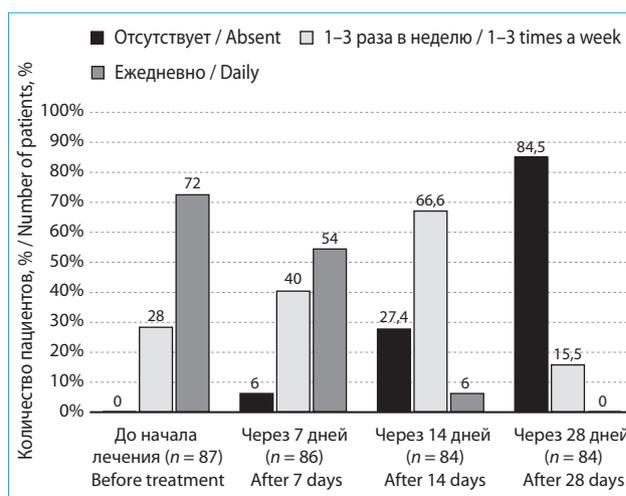


Рис. 4. Динамика частоты возникновения чувства жжения в эпигастриальной области до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 4. Dynamics of the incidence of burning sensation in the epigastrium before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

ных больных интенсивность жжения уменьшилась до умеренной и незначительной степени выраженности. Через 28 дней лечения у большинства пациентов отсутствовало, сохранялось у 13 человек (15 %) с частотой не более 1 раза в неделю незначительной интенсивности (рис. 4).

**Чувство переполнения в эпигастриальной области после еды.** До начала лечения чувство переполнения в области желудка (в верхней и средней части живота) после еды отмечали 65 пациентов исходной группы (65 %). Среди этих 65 боль-

ных 34 пациента (52,3 %) испытывали чувство переполнения в верхней части живота несколько дней в неделю (1–3 раза в неделю), 31 пациент (47,7 %) — ежедневно или несколько раз в день. На 14-й и 28-й день лечения динамика симптома оценивалась у 62 пациентов. На фоне терапии, при анализе показателей на 7, 14 и 28-й день лечения, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты возникновения чувства переполнения в эпигастрии по сравнению с соответствующими показателями до лечения ( $p < 0,0001$ ). Через 14 дней терапии чувство переполнения в области желудка после еды исчезло у 29 пациентов (47 %), возникало 1–3 раза в неделю у 31 больного (50 %), осталось ежедневное чувство переполнения в эпигастрии у 2 больных. Через 28 дней терапии чувство переполнения в области желудка после еды исчезло у 47 пациентов (92 %) и осталось у 5 пациентов (8 %) не более 1 раза в неделю (рис. 5).

**Раннее насыщение.** До начала лечения ранее насыщение (неспособность съесть обычную порцию пищи) отмечали 33 пациента (33 %) основной группы. Из этих 33 пациентов в 58 % случаев (19 пациентов) ранее насыщение беспокоило несколько раз в неделю, в 42 % (14 пациентов) — ежедневно или несколько раз в день.

Через 7 дней терапии чувство раннего насыщения больше не беспокоило 7 пациентов (21 %). Раннее насыщение возникало 1–3 раза в неделю у 20 пациентов (61 %), ежедневно — у 6 пациентов (18 %). Через 14 дней терапии динамика симптома оценивалась у 31 пациента. Чувство раннего насыщения больше не отмечалось в 61 % случаев (19 пациентов), у остальных больных данным симптомом возникал реже, не более 1 раза в неделю. Через 28 дней терапии чувство раннего насыщения сохранилось только у 3 пациентов (9,7 %) и отсутствовало у 28 больных (90,3 %) (рис. 6).

Уменьшение частоты возникновения чувства раннего насыщения на фоне терапии на 7, 14 и 28 день достигало статистической достоверности ( $p = 0,001$ ).

**Дополнительные симптомы.** Кроме основных проявлений СФД, часть пациентов испытывали тошноту (19 пациентов) и отрыжку воздухом (7 пациентов). Проведенное лечение привело к быстрому уменьшению выраженности тошноты и отрыжки, а затем к полному исчезновению этих симптомов у всех пациентов (см. табл. 1). На фоне лечения тримебутином наблюдалась положительная динамика у пациентов с сопутствующими проявлениями СРК: у 96 % пациентов ( $p \leq 0,002$ ) отмечалось исчезновение боли в животе, ассоциированной с опорожнением кишечника, в 89 % случаев ( $p \leq 0,002$ ) пациенты отметили значительное уменьшение вздутия живота (см. табл. 1).

**Динамика суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» на фоне лечения.** До лечения средний суммарный балл опросника 7 × 7 составил  $15,48 \pm 4,15$  балла ( $N = 99$ ), через 7 дней —  $11,27 \pm 3,82$  ( $N = 96$ ) ( $p < 0,0001$ ), через 14 дней

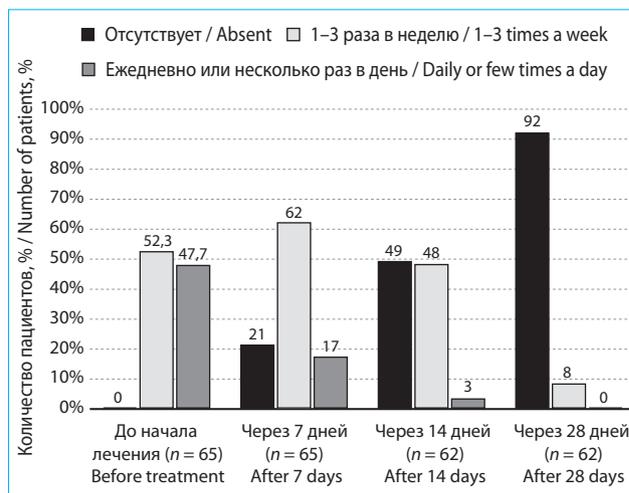


Рис. 5. Динамика чувства переполнения в эпигастрии после еды (частота в неделю) до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 5. Dynamics of the feeling of fullness in the epigastrium after eating (frequency per week) before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

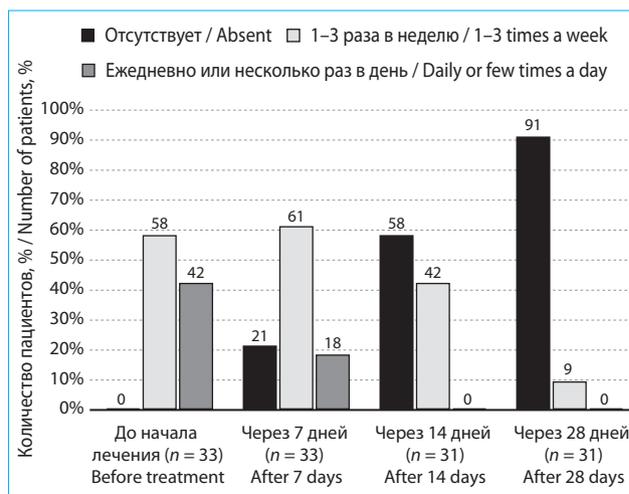


Рис. 6. Динамика частоты раннего насыщения до лечения, через 7, 14 и 28 дней терапии

Fig. 6. Dynamics of the frequency of early satiety before treatment and following 7, 14 and 28 days of therapy

$5,06 \pm 2,84$  ( $N = 96$ ) ( $p < 0,0001$ ), через 28 дней —  $0,81 \pm 1,27$  ( $N = 96$ ) балла ( $p < 0,0001$ ). На фоне лечения отмечалось уменьшение среднего балла опросника от 15 баллов в начале лечения до 0,8 балла через 28 дней терапии (рис. 7).

**Динамика показателей опросника SF36 на фоне лечения.** Опросник SF36 не был заполнен 11 пациентами на 1-м визите и 12 пациентами на 3-м визите. Данные представлены у 89 и 88 пациентов соответственно. Статистическая значимость различий оценивалась только для пациентов, у которых были заполнены опросники на двух визитах ( $N = 87$ ). Анализ данных опросника SF36 показал

Таблица 1. Динамика дополнительных симптомов у пациентов с СФД на фоне терапии  
Table 1. Dynamics of additional symptoms in patients with FDS in the course of treatment

Симптом Symptom	Отсутствие симптома на 7-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 7, abs. number of patients (%)	Отсутствие симптома на 14-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 14, abs. number of patients (%)	Отсутствие симптома на 28-й день, абс. кол-во пациентов / Absence of symptom on day 28, abs. number of patients (%)
Боли в животе, уменьшающиеся после опорожнения кишечника / Abdominal pain, decreasing after defecation ( $n = 27$ )	7 (26 %)*	21 (78 %)*	26 (96 %)**
Вздутие живота / Abdominal distention ( $n = 45$ )	11 (24 %)*	33 (73 %)*	40 (89 %)**
Отрыжка / Belching ( $n = 7$ )	5 (71 %)	7 (100 %)	7 (100 %)
Тошнота / Nausea ( $n = 19$ )	16 (84 %)	18 (95 %)	19 (100 %)

\*  $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,002$

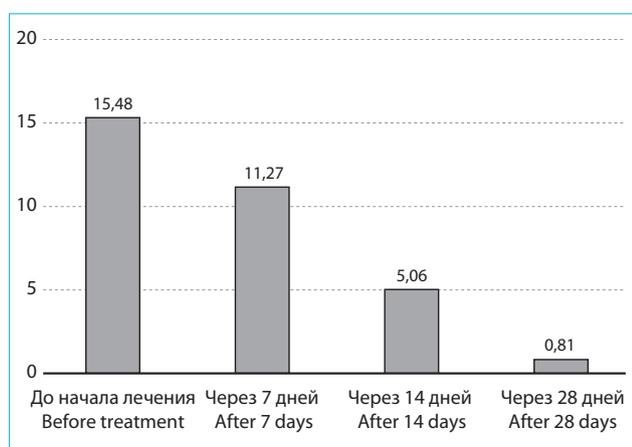


Рис. 7. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» до лечения, на 7, 14 и 28-й день терапии

Fig. 7. Dynamics of the average value of the total score of the “7 symptoms in 7 days” questionnaire before treatment and on the 7th, 14th and 28th day of treatment

статистически значимое улучшение компонентов физического и психического здоровья у пациентов с функциональной диспепсией на 28-й день терапии. Из представленных данных видно, что средний балл физического компонента здоровья увеличился с  $48,02 \pm 5,62$  до  $52,97 \pm 4,17$  балла ( $p < 0,0001$ ), а психического компонента здоровья с  $48,48 \pm 10,83$  до  $51,79 \pm 8,51$  балла ( $p < 0,0001$ ).

## Обсуждение полученных результатов

Результаты проведенного наблюдательного исследования показали высокую (в 52 % случаев) частоту сочетания СБЭ и ППДС у больных с функциональной диспепсией, что соответствует данным, представленным в других исследовани-

ях: от 30 до 67 % по данным различных авторов [11–13]. Преобладание смешанного варианта СФД объясняется выборкой из пациентов, которые обращаются к гастроэнтерологу. В общей популяции возрастает доля ППДС, а сочетание СБЭ и ППДС определяется только в 21 % случаев, но сопровождается более частой соматизацией и выраженным снижением качества жизни, что приводит к более активному обращению за медицинской помощью этих пациентов [14, 15].

Достаточно часто отмечается сочетание функциональных желудочно-кишечных заболеваний или переход от одной формы функциональных расстройств к другой с течением времени, что объясняется общностью их патофизиологических механизмов, таких как висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Сочетание СФД с ГЭРБ было выявлено в 15 % случаев, с СРК — в 21 % случаев. По данным других авторов, от 30 до 47 % пациентов с СФД имеют признаки ГЭРБ или СРК [11, 16, 17].

По данным проведенного нами наблюдательного исследования, тримебутина малеат (Тримедат®) оказался эффективным в лечении пациентов с различными вариантами течения СФД и через 28 дней терапии привел к полной регрессии симптомов, таких как быстрое насыщение и чувство переполнения в эпигастральной области — в 90–92 % случаев, боли и жжения в эпигастрии — в 85 %, тошноты и отрыжки воздухом — в 100 %. По данным мета-анализа, в который вошли 24 рандомизированных контролируемых исследования, изучавших эффективность купирования симптомов функциональной диспепсии при назначении метоклопромида, тримебутина, домперидона и итоприда и включившего 4473 пациента с СФД, тримебутин показал себя не менее эффективным в купировании симптомов СФД, чем современные прокинетики [18].

При СФД у большинства больных имеются нарушения гастродуоденальной моторики, однако

Таблица 2. Результаты опросника SF36  
Table 2. Results of the SF36 questionnaire

	До лечения / Before treatment $M \pm sd, N = 89$	Через 28 дней от начала лечения / 28 days after the beginning of treatment $M \pm sd, N = 88$	$P^*$
<b>Физический компонент здоровья</b> Physical health	48,02 ± 5,62	52,97 ± 4,17	<0,0001
Физическое функционирование Physical functioning	93,71 ± 11,64	98,81 ± 3,94	<0,0001
Рольное функционирование Role functioning	68,82 ± 42,52	87,78 ± 30,56	<0,0001
Интенсивность боли Intensity of pain	56,99 ± 15,32	79,47 ± 14,24	<0,0001
Общее состояние здоровья General state of health	66,53 ± 17,41	69,48 ± 14,62	0,001
<b>Психический компонент здоровья</b> Mental health component	48,48 ± 10,83	51,79 ± 8,51	<0,0001
Жизненная активность Life activity	62,25 ± 19,16	73,18 ± 16,51	<0,0001
Социальное функционирование Social functioning	81,60 ± 20,56	89,35 ± 14,87	<0,0001
Рольное функционирование, обусловлен- ное эмоциональным состоянием Role functioning as a result of the emotional state	69,66 ± 42,24	83,33 ± 33,90	<0,0001
Психическое здоровье Mental health	73,18 ± 16,51	79,59 ± 17,31	0,001

четкой корреляции симптома с определенным видом расстройства моторики установить не удастся. Замедление опорожнения, ослабление моторики антрального отдела желудка больше коррелирует с тошнотой и сонливостью после еды. Нарушение антродуоденальной координации коррелирует с переполнением в подложечной области после еды. Нарушение аккомодации желудка определяется в 40–60 % случаев СФД, при этом отмечается корреляция данного вида расстройства моторики с симптомами ППДС, особенно с чувством раннего насыщения.

Тримебутин как агонист трех основных типов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) опиоидных рецепторов, расположенных в центральной нервной системе, в мезентериальном и подслизистом нервных сплетениях ЖКТ, в лимфоцитах и макрофагах [19], может оказывать модулирующий эффект на гастроинтестинальную моторику путем непрямого воздействия на гладкую мускулатуру желудка через холинергические и адренергические нейроны и основные энтеральные нейротрансмиттеры [20]. На фоне введения тримебутина наблюдается увеличение концентрации мотилина, снижение постпрандиального уровня гастринина, глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, вазоактивного интестинального полипептида, что также может объяснять механизм действия препарата. Доказано непосредственное

влияние препарата на гладкомышечные клетки желудка и кишечника через кальциевые и кальцийзависимые калиевые каналы [21]. В исследованиях *in vitro* было показано, что стимулирующий или ингибирующий эффект тримебутина на спонтанные сокращения гладких мышц кишки зависит от предшествующей сократительной активности мышц [4, 22]. Замедление мигрирующего моторного комплекса (ММК) желудка, спровоцированное стрессом в эксперименте на животных, нивелировалось введением тримебутина, который индуцировал преждевременную фазу III ММК. В исследованиях на здоровых добровольцах было выявлено достоверное укорочение lag-периода, предшествующего началу эвакуации содержимого из желудка, и значимое ускорение замедленного опорожнения желудка у пациентов с СФД [23]. Средний уровень базальной и стимулированной секреции при СФД остается в пределах нормы. Однако для пациентов с СБЭ характерен более низкий уровень pH в теле желудка по сравнению с больными с ППДС, что объясняет эффективность антисекреторной терапии при СБЭ [3]. Тримебутин не влияет на базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты желудка, следовательно, его действие при СБЭ имеет другое объяснение [4]. Одним из факторов, участвующих в возникновении болевых ощущений при СФД, является висцеральная гиперчувстви-

тельность. Можно объяснить исчезновение болей нормализующим влиянием тримебутина на это патогенетическое звено СФД. Сродство тримебутина малеата к опиоидным рецепторам обеспечивает антиноцицептивный эффект, в результате чего повышается порог болевой чувствительности и снижается висцеральная гиперчувствительность. На фоне приема тримебутина малеата показано повышение порога болевой чувствительности при растяжении, а также при развитии воспалительных изменений в слизистой оболочке. В клинических исследованиях тримебутин показал себя способным купировать абдоминальную боль, вызванную нарушениями моторики ЖКТ, в том числе была показана его эффективность и безопасность у детей.

Уменьшение частоты и выраженности симптомов диспепсии сопровождается достоверным повышением показателей качества жизни — как физического, так и психического компонентов здоровья.

## Литература / References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut — Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257–61.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Липина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлбыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lipina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ros J gastroenterol hepatol koloproktol*. 2017;27(1):50–61 (In Rus.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61].
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: Медпресс-информ, 2017. 142 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. Moscow: Medpress-inform, 2017. 142 p. (In Rus.)].
4. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–46.
5. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Menten T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med*. 1999;13(4):231–4.
6. Нижевич А.А., Валева Д.С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2017;3(15):5–11 [Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Akhmadeeva E.N., Akhmetshin R.Z. Current approaches to treatment of functional dyspepsia in childhood. *Pediatric Nutrition*. 2017;3(15):5–11 (In Rus.)].
7. Терентьева Н.Г., Терентьева Е.В. Оценка эффективности медикаментозной коррекции физиологической функции желудка с применением информационных технологий. *Теория и практика современной науки*. 2017;1(19):1096–101 [Terentyeva N.G., Terentyeva E.V. Evaluation of the effectiveness of drug correction of the physiological gastric function using information technologies. *Theory and Practice of Modern Science*. 2017;1(19):1096–101 (In Rus.)].
8. Kamiya T., Nagao T., Andou T., Misu N., Kobayashi Y., Hirako M., Hara M., Fujinami T. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol*. 1998;33(6):823–7.
9. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С. Возможности применения опросника «7 × 7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(3):24–32 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S. Potential of 7 × 7 (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):24–32 (In Rus.)].
11. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(4):14–23 [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23 (In Rus.)].
12. Охлбыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2007 [Okhlobystina O.Z. Some features of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of functional dyspepsia syndrome: Published summary of PhD the-

- sis of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2007 (In Rus.)].
13. *Manabe N., Haruma K., Hata J., Imamura H., Kamada T., Kusunoki H., et al.* Clinical characteristics of Japanese dyspeptic patients: is the Rome III classification applicable?. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:567–72.
  14. *Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M.* Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62.
  15. *Kim S.E., Kim N., Lee J., Park K.S., Shin J.E., Nam K., et al.* Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018. DOI: 10.5056/jnm18068
  16. *Kaji M.1., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., et al.* Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(6):1151–6.
  17. *Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., et al.* Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):162–9.
  18. *Young Joo Yang, Chang Seok Bang, et al.* Prokinetics for the treatment of functional despepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2017.
  19. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):24–45.
  20. *Taniyama K., Sano I., Nakayama S., Matsuyama S., Takeda K., Yoshihara C., Tanaka C.* Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors. *Gastroenterology.* 1991;101(6):1579–87.
  21. *Nagasaki M., Komori S., Ohashi H.* Effect of trimebutine on voltage-activated calcium current in rabbit ileal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 1993 Sep;110(1):399–403.
  22. *Takenaga H., Magaribuchi T., Tamaki H.* Effects of trimebutine maleate (TM-906) on the spontaneous contraction of isolated duodenum and ileum in both guinea pigs and rabbits. *Jpn J Pharmacol.* 1986;40(1):13–20.
  23. *Okano H., Saeki S., Inui A., Kawai Y., Ohno S., Morimoto S., Ohmoto A., Nakashima T., Miyamoto M., Okita M., et al.* Effect of trimebutine maleate on emptying of stomach and gallbladder and release of gut peptide following a solid meal in man. *Dig Dis Sci.* 1993;38(5):817–23.

### Сведения об авторах

**Кардашева Светлана Станиславовна\*** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: skardasheva@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

**Картавенко Илона Михайловна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: ilonakartavenko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

**Максимова Наталья Борисовна** — врач-гастроэнтеролог лечебно-диагностического отделения УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: skardasheva@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

**Юрьева Елена Юрьевна** — заведующая отделением гастроэнтерологии УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: doctorlena97@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

**Попова Ирина Романовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: ptkpir2009@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

### Information about the authors:

**Svetlana S. Kardasheva\*** — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: skardasheva@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Iлона M. Kartavenko** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology of the University Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ilonakartavenko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Natalia B. Maksimova** — Gastroenterologist, Medical Diagnostic Department, University Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: skardasheva@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Elena Yu. Yurieva** — Head of the Department of Gastroenterology, University Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: doctorlena97@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Irina R. Popova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ptkpir2009@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Павлов Чавдар Савович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).  
Контактная информация: [chpavlov@mail.ru](mailto:chpavlov@mail.ru);  
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID ID: 0000-0002-6815-6015

**Chavdar S. Pavlov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Head of the Scientific Research Department of Innovative Therapy, Science and Technology Park of Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Contact information: [chpavlov@mail.ru](mailto:chpavlov@mail.ru);  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Expert-Gastroenterologist of the RF Ministry of Healthcare.  
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Поступила: 12.09.2018  
Received: 12.09.2018

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author